

Aus den Abteilungen  
Klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin  
(Komm. Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. G. Pindur  
Betreuer: Prof. Dr. Ing. F. Jung)  
Universität des Saarlandes, Homburg/ Saar  
und  
Herzchirurgie, Herzzentrum Dresden  
(Komm. Direktor: Dr. med. M. Knaut)  
Universitätsklinikum der Technischen Universität Dresden

---

**Sonografische Untersuchungen der endothelialen  
Dysfunktion an Herz- und Lungentransplantierten  
Patienten im Vergleich zu annehmbar gesunden Probanden und  
Patienten mit gesicherter Atherosklerose**

**D I S S E R T A T I O N**

zur Erlangung der Doktorwürde

der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2006

vorgelegt von

Thomas Blümel

geb. am 30.04.1968 in Hennigsdorf

Tag der Promotion:

Dekan:

Berichterstatte:

## Inhaltsverzeichnis

<b>I.</b>	<b>Verwendete Abkürzungen</b>	<b>7</b>
<b>II.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>8</b>
	<b>Summary</b>	<b>10</b>
<b>III.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>11</b>
<b>IV.</b>	<b>Aufgabenstellung</b>	<b>13</b>
	1. Studienanlage	13
	2. Fragestellung	13
	3. Versuchsdurchführung	14
	4. Meßmethoden	15
	5. Ausschlusskriterien	16
<b>V.</b>	<b>Methoden</b>	<b>17</b>
	1. Meßsystem	17
	1.1.B-Bild-Sonografie/ Ultraschall	17
	1.2.Farbkodierte Duplexsonografie	18
	1.3.Dopplereffekt	19
	2.Durchführung der Untersuchung	20
	2.1.Vorbereitung	20
	2.2.Ruhedurchmesserbestimmung	20
	2.3.Ermittlung der Flussvolumina und –geschwindigkeiten	21
	2.4. Messung der postischämischen Werte	22
	3.Genauigkeit der Meßmethode und Fehlereinflüsse	23
	3.1.Genauigkeit	23
	3.2. Reproduzierbarkeit der Durchmesserbestimmung	23
	3.2.1.Vergleich der ersten beiden Ruhemessungen	23
	3.2.2.Vergleichsmessung an einem Probanden zu unterschiedlichen Zeitpunkten	25
	3.2.3.Kontrollmessung eines zweiten Untersuchers an einem Probanden	26

3.2.4. Patientenbezogene Einflussgrößen	28
3.2.5. Methodische Fehler	29
4. Blutdruckmessung	30
<b>VI. Statistik</b>	<b>30</b>
<b>VII. Probanden- und Patientenbeschreibung</b>	<b>31</b>
1. Probanden	31
2. Herz- und Lungentransplantierte Patienten	32
3. Patienten mit gesicherter Atherosklerose	34
<b>VIII. Ergebnisse</b>	<b>35</b>
1. Einflussgrößen auf den Durchmesser der A. brachialis und die Durchblutungsparameter	35
1.1. Geschlecht	35
1.1.1. Durchmesser unter Ruhebedingungen bei anscheinend gesunden Probanden	35
1.1.2. Ruheflussmessung bei anscheinend gesunden Probanden	36
1.1.3. Maximale Flussgeschwindigkeit bei anscheinend gesunden Probanden	36
1.1.4. FMD5 und FMD30 bei anscheinend gesunden Probanden	37
1.1.5. Maximale Flussgeschwindigkeit nach 5 und 30 Sekunden reaktiver Hyperämie ( $V_{max5}$ / $V_{max30}$ ) bei anscheinend gesunden Probanden	38
1.1.6. Flussvolumina nach 5 bzw. 30 Sekunden reaktiver Hyperämie bei anscheinend gesunden Probanden	38
1.2. Alter	39
1.3. Blutdruck	41
1.4. Vergleichende Betrachtung herz- und lungentransplanterter Patienten	42
2. Durchmesser der A. brachialis unter Ruhebedingungen	42
2.1. Durchmesser der A. brachialis unter Ruhebedingungen bei herz- und lungentransplanterter Patienten im	42

Vergleich zu anscheinend gesunden Probanden	
2.2. Durchmesser der A. brachialis unter Ruhebedingungen bei Patienten mit gesicherter Atherosklerose im Vergleich zu anscheinend gesunden Probanden	43
2.3. Durchmesser der A. brachialis unter Ruhebedingungen bei Patienten mit gesicherter Atherosklerose im Vergleich zu herz- und lungentransplantierten Patienten	44
3. Durchmesser der A. brachialis während reaktiver Hyperämie	46
3.1. Durchmesser der A. brachialis 5 Sekunden nach öffnen des Staus	46
3.2. Durchmesser der A. brachialis 30 Sekunden nach öffnen des Staus	48
4. Volumenfluss der A. brachialis	50
4.1. Volumenfluss der A. brachialis unter Ruhebedingungen	50
4.2. Volumenfluss der A. brachialis nach 5 Sekunden reaktiver Hyperämie	53
4.3. Volumenfluss der A. brachialis nach 30 Sekunden reaktiver Hyperämie	54
5. Maximale Flussgeschwindigkeit $V_{max}$	55
5.1. $V_{max}$ unter Ruhebedingungen	55
5.2. $V_{max}$ nach 5 und 30 Sekunden reaktiver Hyperämie	56
<b>IX. Diskussion</b>	<b>56</b>
1. Makrozirkulation bei anscheinend gesunden Probanden	56
1.1. Physikalische Grundlagen	56
1.2. Durchmesser der A. brachialis unter Ruhebedingungen anscheinend gesunder Probanden	57
1.3. Flussinduzierte Dilatation der A. brachialis während reaktiver Hyperämie anscheinend gesunder Probanden	58
2. Makrozirkulation bei Patienten mit gesicherter Atherosklerose	60
3. Makrozirkulation bei herz- und lungentransplantierten Patienten	61

<b>X.</b>	<b>Schlussfolgerung</b>	<b>62</b>
	1.Definition: Endotheliale Dysfunktion	62
	2.Endotheliale Dysfunktion als Frühindikator einer beginnenden Arteriosklerose	63
	3.Prognostische Bedeutung der endothelialen Dysfunktion	63
	4.Grenzen und Ausblicke	64
	5.Therapeutische Möglichkeiten	64
<b>XI.</b>	<b>Literatur</b>	<b>66</b>
<b>XII.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>75</b>
<b>XIII.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>77</b>

## **I. VERWENDETE ABKÜRZUNGEN**

A.	Arteria
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
d.h.	das heißt
diast.	diastolisch
FG	Freiheitsgrad
FMD	Flow mediated dilatation
ggf.	gegebenenfalls
Hz.	Hertz
max.	maximal
MHz.	Megahertz
Mittelw.-Diff.	Mittelwert-Differenz
ml/min	Milliliter pro Minute
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
ms	Millisekunden
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NO	Stickstoffmonoxid
p	Signifikanz
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PW	Power wave
RR	Blutdruck nach Riva Rocci
s	Standartabweichung
Std.abw.	Standartabweichung
Std.fehler	Standartfehler
syst.	systolisch
Tab.	Tabelle
V max.	maximale Geschwindigkeit
WHO	World health organisation
z.B.	zum Beispiel
Zust. n.	Zustand nach

## **II. ZUSAMMENFASSUNG**

Der Verlust der NO-vermittelten Vasodilatation ist als Kennzeichen der endothelialen Dysfunktion bereits in der Frühphase der Atherosklerose nachzuweisen und steht somit derzeit im Mittelpunkt der Ursachenforschung kardiovaskulärer Ereignisse. Als nachgewiesen gilt dies beispielsweise bei der koronaren Herzkrankheit. Bei Herztransplantierten mit und ohne Transplantatvaskulopathie unter spezifischer Immuntherapie liegen bisher keine ausreichend gesicherten Erkenntnisse zu dieser Fragestellung vor.

Untersucht wurden 37 Patienten nach Herztransplantation und 4 nach Lungentransplantation, im Vergleich zu 81 anscheinend gesunden Probanden und 55 Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit oder Stenosen der extrakraniell hirnversorgenden Arterien. Die Messung der postischämischen Vasodilatation der Arteria brachialis nach suprasystolischer Blutsperrung über 3 Minuten am Oberarm erfolgte im Vergleich zum Ausgangswert unter definierten Bedingungen farbduplexsonografisch (Acuson ASPEN) durch Erfassung des Gefäßdurchmessers im Zeitverlauf in Anlehnung an die Methode von MANNION et al. (1998) und SCHRÖDER et al. (1999) (FMD in % 5 Sekunden = FMD5 und 30 Sekunden = FMD30 nach Lösen des Staus).

Bei herztransplantierten Patienten fand sich eine signifikant eingeschränkte postischämische Dilatation der Arteria brachialis sowohl nach 5 Sekunden als auch nach 30 Sekunden im Vergleich zu anscheinend gesunden Probanden. Die Lungentransplantierten Patienten reagierten in den Untersuchungen vergleichbar den Herztransplantierten und wurden somit nicht extra aufgeführt. Im Vergleich der Kollektive der Patienten mit gesicherten atherosklerotischen Veränderungen und den anscheinend Gefäßgesunden wie auch den Herztransplantierten ließen sich nur nichtsignifikante Unterschiede herausarbeiten. Als Nebebefund fiel subjektiv eine in Abhängigkeit vom



Schweregrad der Transplantatvaskulopathie gehäuft auftretende Mediasklerose vom Typ Mönckeberg auf.

Schlussfolgerung: Die signifikant eingeschränkte Dilatation der Arteria brachialis bei Patienten nach Herz- bzw. Lungentransplantation mit oder ohne Transplantatvaskulopathie ist als Ausdruck einer endothelialen Dysfunktion zu bewerten und stellt somit einen therapeutischen Angriffspunkt zur Verbesserung der Lebensqualität, Belastbarkeit und Prognose der Patienten dar. Ein möglicher Zusammenhang mit der immunsuppressiven Therapie wird diskutiert.

## **II. Summery**

In early atherosclerosis, endothelial vasomotor function is abnormal. This is considered a sign of endothelial dysfunction, for instance as shown in patients with coronary artery disease. The purpose of this study was to determine whether there are abnormalities in flow mediated diameter (FMD in per cent) of the brachial artery in patients after heart transplantation. Brachial artery endothelium-dependent dilation in response to hyperemia was assessed by vacular ultrasound according to MANNION et al. (1998) and SCHRÖDER et al. (1999) after 5 and 30 seconds (FMD5/ FMD30) after a 3 minute suprasystolic occlusion of the upper arm in 81 healthy subjects, 41 patients after hearth transplantation and 55 patients with atherosclerosis. Patients after hearth transplantation showed significantly decreased FMD5 and FMD30 in comparison to healthy subjects. Patients with atherosclerosis showed nonsignificantly decreased in comparison to healthy subjects and patients after heart transplantation.

The significantly reduced postischemic dilation capacity of the brachial artery indicates an endothelial dysfunction in patients undergone heart transplantation. Thus, the simple measurement of brachial artery diameter suggests changes in peripheral vasculature related to heart transplantation and may be an promising therapeutic implication for the improvement of living conditions and prognosis of these patients. Possible relation to cardiac allograft vasculopathy (CAV) and immunosuppressive treatment will be discussed.

### **III. EINLEITUNG**

Herz-Kreislauferkrankungen zählen seit Jahren zu den häufigsten Todesursachen in der Bundesrepublik Deutschland. Somit nimmt die Diagnostik und Therapie, besonders aber die frühzeitige Erkennung dieser Erkrankungen einen besonderen Stellenwert ein (SCHÄFER, P., 1992). Aber auch die Behandlung der Risikofaktoren und der iatrogenen Veränderungen im biochemischen Gleichgewicht Mensch durch invasive Eingriffe gewinnt immer mehr an Tragweite.

Das insbesondere dem Endothel als frühzeitigem funktionellen Marker kardiovaskulärer Veränderungen eine besondere Bedeutung zukommt, ist unbestritten. "Das Endothel ist also nicht nur als passive Schicht anzusehen, die den Blutstrom von der Gefäßwand trennt, sondern greift aktiv in die Gefäßregulation ein und übernimmt dabei eine Vielzahl von Funktionen, wie der Regulation des Gefäßtonus, Homöostase von Thrombose und Fibrinolyse oder Interaktion mit Leukozyten." (DREXLER, H., 2000)

"Das Endothel kann als großes endokrines Organ mit ca. dem 5fachen Gewicht des Herzens, mit der Fläche von mehreren Fußballfeldern und der Produktion einer Reihe von vasoaktiven Peptiden und Hormonen betrachtet werden." (DREXLER, H., 2000) Als generellem Botenstoff kommt den Stickstoffmonoxid (NO) eine wesentliche Bedeutung zu.

"Wir können also davon ausgehen, dass eine endotheliale Dysfunktion weitreichende Auswirkungen auf die Durchblutung und Funktion der Organe hat." (DREXLER, H., 2000) "FURCHGOTT und ZAWADSKI beobachteten 1980, dass Gefäße unter Acetylcholin nur dann dilatieren, wenn das Endothel der Gefäße intakt ist. Sie zogen daraus den Schluss, dass das Endothel eine Substanz produzieren muss, dessen Freisetzung durch Acetylcholin stimuliert wird, während bei fehlendem oder geschädigtem Endothel eine Vasokonstriktion infolge direkter Wirkung von Acetylcholin am glatten Gefäßmuskel auftritt."

(FURCHGOTT, R. F.; ZAWADSKI, J.V. 1980) Diese Substanz wurde in der Folge als Stickstoffmonoxid (NO) identifiziert. (FEELISCH, M.; TE POEL, M.; ZAMORA, R.; DEUSSEN, A.; MONCADA, S., 1994) Solche Untersuchungen sind mittlerweile klinischer Alltag einer invasiv-kardiologischen Diagnostik. In den letzten Jahren werden in zunehmendem Maße auch nichtinvasive diagnostische Möglichkeiten diskutiert. Insbesondere Untersuchungen von MANNION et al., CELERMAJER et al. sowie SCHRÖDER et al. haben gezeigt, dass anhand ultraschallgestützter Diametermessungen der A. brachialis unter Ruhebedingungen und postischämischer Hyperämie Rückschlüsse auf atherosklerotische Veränderungen im Herz-Kreislaufsystem möglich sind, zum einen zur Diagnostik, zum anderen insbesondere zur Verlaufsbeurteilung nach invasiver Therapie.

Fragestellung unserer Arbeit war es, Unterschiede der endothelialen Funktion herztransplanterter Patienten, Patienten mit gesicherter Atherosklerose und anscheinend gesunden Probanden herauszuarbeiten, und ggf. eine positive Beeinflussung der Lebensqualität und -erwartung bzw. Morbidität (medikamentös) zu diskutieren.

## **IV. AUFGABENSTELLUNG**

### **IV.1. Studienanlage**

Die Planung der vorliegenden Untersuchung erfolgte interdisziplinär prospektiv unter Beteiligung der Abteilung Herzchirurgie des Herz- und Kreislaufzentrums Dresden, der Abteilung Angiologie der Gemeinschaftspraxis für Kardiologie, Angiologie und diagnostischen Radiologie Dresden und des Dresdner Institutes für Herz- und Kreislaufforschung. Durchgeführt wurden Anamnese, klinischer Status sowie nicht-invasive Ultraschalluntersuchungen der Makrostrombahn.

Untersucht wurden n=37 Patienten mit Zustand nach Herztransplantation, n=4 Patienten mit Zustand nach Lungentransplantation, n=55 Patienten mit gesicherter Atherosklerose und n=81 anscheinend gesunde Probanden.

### **IV.2. Fragestellung**

Endothelialen Funktionsstörungen wird heute ein bedeutsamer Stellenwert in der Pathogenese der Arteriosklerose zugesprochen. Dies ist insbesondere von Bedeutung, da es sich hier – im Sinne einer prämorphologischen Veränderung – um eine frühe funktionelle Störung im Prozess der Atherosklerose und damit um ein potentiell reversibles Stadium handelt. (LÜSCHER, 1993; CELERMAJER, 1997)

Zahlreiche Studien belegen die deutlich erhöhte Prävalenz endothelialer Funktionsstörungen bei Patienten mit makroangiopathischen Komplikationen, ebenso wie bei Patienten mit anerkannten kardiovaskulären Risikofaktoren, aber ohne nachweisbare morphologische Makroangiopathie. (JENSEN-URSTAD et al., 1997; NEUNTEUFEL et al., 1997; ENDERLE et al., 1998) In einer kürzlich publizierten Arbeit konnte gezeigt werden, dass selbst Parameter einer

adipositasassoziierten Insulinresistenz unabhängig von den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren mit einer Störung der endothel-abhängigen NO-Produktion verbunden sind. (BALLETSCHOFER et al., 2000) Bei Herztransplantierten mit und ohne Transplantatvaskulopathie unter spezifischer Immuntherapie liegen bisher keine gesicherten Ergebnisse vor.

### **IV.3. Versuchsdurchführung**

Untersucht wurden 37 Patienten mit Zustand nach Herztransplantation sowie 4 Patienten mit Zustand nach Lungentransplantation im Vergleich zu 55 Patienten mit gesicherter Atherosklerose und 81 anscheinend gesunden Probanden. Die Messung der post-ischämischen Vasodilatation der A. brachialis nach dreiminütiger suprasystolischer Sperre am Oberarm erfolgte im Vergleich zum Ausgangswert unter definierten Bedingungen duplexsonografisch (Acuson ASPEN – 7-10 MHz.-Linearschallkopf) durch Erfassung des Gefäßdiameters im Zeitverlauf in Anlehnung an die Methodik von MANNION et al. (1998). Während in den meisten Studien eine Stauung des Unterarms bevorzugt wird, wurde als methodische Variation unsererseits die Blutdruckmanschette am Oberarm angelegt. In einem kürzlich veröffentlichten Bericht der „International Brachial Artery Reactivity Task Force“ konnte bezüglich dieser methodischen Abweichung kein Konsensus gefunden werden. (CORRETTI et al., 2002) Bei der Interpretation der Ergebnisse fanden sich Unterschiede, die bei der Erfassung und Auswertung der flussinduzierten Vasodilatation beachtet werden müssen. So ergaben sich in Vergleichsstudien Abweichungen der maximalen wie auch der prozentualen Dilatation nach Ischämieereiz. (UEHATA et al., 1997; MANNION et al., 1998) Die erzielten maximalen Durchmesser der A. brachialis liegen um bis zu 50% höher als bei der Unterarmstauung, was sich zum einen aus dem größeren Ischämieereiz erklärt, zum

anderen durch den zusätzlichen Einfluss von Ischämiemetaboliten im untersuchten Gefäßabschnitt bei Messung distal der Stauung. Die größeren Diameter erlauben jedoch eventuell eine bessere Trennung bei geringeren Unterschieden der Endothelfunktion, allerdings ist die Messung technisch anspruchsvoller aufgrund der kompressionsbedingten Gewebeverschiebung und des Gefäßkollapses während der Stauung. (CORRETTI et al., 2002) Die maximale Dilatation bei der Messung nach Unterarmstauung wird mit 40-60 Sekunden nach Ischämie angegeben, während sie bei der Oberarmstauung mit 70-80 Sekunden angegeben wird. (BERRY et al., 2000) Als Maß der endothelialen Dysfunktion bestimmten wir die flussinduzierte Vasodilatation nach der Methode von CELERMAJER et al. (flussinduzierte Vasodilatation [FMD%]= Durchmesser der A. brachialis nach Öffnen der 3minütigen Blutsperre, geteilt durch den Ruhediameter in Prozent).

#### **IV.4. Meßmethoden**

B-Bildsonografie der A. brachialis im Längsschnitt und Bestimmung des Durchmessers sowie PW-Doppler über der A. brachialis.

##### Messprotokoll:

Rückenlagerung der Patienten mit leicht erhöhtem Oberkörper.

1. Untersuchung der extrakraniellen hirnversorgenden und peripheren Arterien,
2. B-Bildsonographie der A. brachialis im Längsschnitt und hinschalten des PW-Mode (Winkelkorrektur 60°), Messung des Durchmessers, der Flussrate und der maximalen Flussgeschwindigkeit (V max.) über die Gerätefunktion vaskuläre Berechnung (integrierte Ultraschall-Workstation DIMAQ mit der Software für das Digitalbild- und Datenverwaltungssystem AEGIS) in Ruhe (5 Messungen),

3. Messung der reaktiven Hyperämie nach dreiminütiger suprasystolischer Blutsperre, insbesondere der oben genannten Parameter (Punkt 2) über einen Zeitraum von 90 Sekunden,

4. Berechnung:

- der flussinduzierten Vasodilatation 5 und 30 Sekunden nach öffnen der Blutsperre (FMD 5 und FMD 30 entspricht der flussinduzierten Vasodilatation der A. brachialis [FMD%] je 5 bzw. 30 Sekunden nach öffnen der Stauung geteilt durch den Ruhewert in Prozent),
- der prozentualen Flusszunahme nach Ende der Stauung,
- der Änderung der maximalen Flussgeschwindigkeit.

#### **IV.5. Ausschlusskriterien**

Von der Untersuchung ausgeschlossen wurden Patienten mit akuten und/oder entzündlichen und Begleiterkrankungen, die mit einer zusätzlichen Störung der Mikro- und Makrozirkulation einhergehen können (CARPENTIER et al., 1983), wie:

- Vaskuläre Akrosyndrome, z.B. Akrozyanosen, Raynaud-Syndrom oder ulzerierend-mutilierende Akropathien
- Toxische Erkrankungen, wie z.B. durch ionisierende Strahlen
- Neurologische Erkrankungen, wie z.B. Polyneuropathien oder Paresen
- Chronische venöse Insuffizienz
- Kollagenosen
- Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises
- Hautkrankheiten, wie Vaskulitiden oder Psoriasis
- Hämatologische Erkrankungen, wie z.B. Anämie, Leukämie oder Polyzythaemia vera
- Akute bakterielle und virale Erkrankungen.



Eine Ausnahme stellen die Patienten mit Zustand nach Herztransplantation und gesicherter Atherosklerose dar. Bei dieser Patientengruppe wurden auch Erkrankungen zugelassen, die eine atherosklerotische Gefäßveränderung fördern.

## **V. METHODEN**

### **V.1. Meßsystem**

#### **V.1.1. B-Bildsonographie/ Ultraschall**

Ultraschall bezeichnet eine Klasse von mechanischen Druckwellen, die sich in Flüssigkeiten, festen Körpern, Gasen und deren Mischphasen ausbreiten können und an Grenzflächen unterschiedlich reflektiert werden. Fast alle sonografischen Abbildungsverfahren basieren auf der sogenannten Impuls-Echo-Methode. Das bedeutet, ein Ultraschallimpuls wird von einem geeigneten Schallkopf erzeugt (Sender) und in das angrenzende Medium gesandt. Trifft dieser Impuls auf eine Grenzfläche zweier Medien mit unterschiedlicher akustischer Impedanz, so wird ein Teil dieses Impulses reflektiert, während der meist weitaus größere Anteil durch diese Grenzschicht hindurchtritt. Der reflektierte Anteil wird vom Schallkopf wieder aufgenommen (Empfänger) und in Form eines A- oder B-Bildes dargestellt (SCHWARZ, 1990).

Die Bestimmung des Durchmessers der A. brachialis, der Flussrate und der maximalen Flussgeschwindigkeit erfolgte mit einem 7-10 MHz Linarschallkopf eines Ultraschallgerätes Acuson ASPEN mit einem mikroprozessor-software gesteuerten Ultraschallsystem und spezieller Software zur vaskulären Berechnung. (Bedienungsanleitung Ultraschallsystem Acuson ASPEN 1997)

### **V.1.2. Farbkodierte Duplexsonografie**

Bei den Duplexsystemen wird ein kontinuierliches oder gepulstes Dopplersystem (ein- oder mehrkanalig) fest mit dem Echoimpulsverfahren kombiniert. (BLACKSHEAR et al., 1979; BARBER et al., 1983; HENNERICI, 1983; ARBEILLE et al., 1984, HENNERICI und FREUND, 1984) Bei der konventionellen Duplexsonografie wird innerhalb des hochaufgelösten morphologischen Real-time-Grauwertbildes (auch B-Mode=brightness-Mode oder Helligkeits-Mode genannt) ein kleiner sample volume definiert, aus dem die Dopplerinformation analysiert und als Frequenz gegen die Zeit aufgezeichnet wird. Beim Farbduplexsonografie-Verfahren beruht die farbige Kodierung des Blutflusses auf der Bestimmung der lokalen Dopplerfrequenzverschiebung des Ultraschallechos gegenüber dem Sendeimpuls. Das Ultraschallbild wird innerhalb des Farbdopplerfensters von 2 Arten von Scanlinien aufgebaut, Doppler- und B-Bild-Linien. Das Verhältnis zwischen diesen beiden Scanlinien ist von der Bildaufbaurrate abhängig und beträgt ungefähr 1:2 oder 1:3, d.h. nur jede 2. oder 3. Ultraschalllinie wird zur Ermittlung der Dopplerfrequenzverschiebung herangezogen. Die B-Bild-Linien dienen auf herkömmliche Weise zur Erzeugung des reinen sonografischen Grauwertbildes. Bei den Dopplerlinien wird die Flussgeschwindigkeit des Blutes nach dem Dopplerprinzip in einer Vielzahl von Messvolumina entlang einer Scanlinie parallel bestimmt. Diese Dopplerscanlinie wird dann in 50-150 ms über das Graubild geschwenkt, um flächenhaft die Flussinformation in dem untersuchten Farbfensterausschnitt zu erhalten. Da die Zahl der Dopplerlinien kleiner ist als die Zahl der B-Bildlinien (1:2-1:3), werden die fehlenden Geschwindigkeitsinformationen für die Farbkodierung durch Interpolation gewonnen, d.h. die fehlenden Farbbereiche werden in Abhängigkeit von den vorher und nachher gemessenen Geschwindigkeitswerten aufgefüllt. (STRAUSS, 1995)

### V.1.3. Doppler-Effekt

Er geht zurück auf Untersuchungen von C. Doppler aus dem Jahre 1843. Hiernach ist die beobachtete Wellenlänge des Schalls abhängig von der Bewegung von Quelle und Beobachter relativ zueinander. Der Schallkopf sendet einen Schallimpuls aus, der auf bewegte Streukörper im Blut trifft. Die Blutkörperchen sollen sich mit konstanter Geschwindigkeit auf den Schallkopf zubewegen. Die Wellenlänge entspricht dem kürzesten Abstand zweier gleichartiger Bewegungszustände der schwingenden Teilchen. Damit die Welle sich um eine Strecke entsprechend seiner Wellenlänge ausbreitet, benötigt sie eine gewisse Zeit. Die Streukörper bewegen sich aber in entgegengesetzter Richtung zur Wellenausbreitung. Die Zeit, welche die Streukörper zum Durchqueren der Wellenlänge benötigen, ist kleiner als die Zeit, die ein stationäres Objekt misst, bis die Welle sich um eine Wellenlänge an ihm vorbeibewegt hat. Nach dem Weg-Zeit-Gesetz ist aber das Produkt aus der Zeit und der Geschwindigkeit gleich dem zurückgelegten Weg. Da die Schallgeschwindigkeit konstant ist, müssen die Wege unterschiedlich sein. Der bewegte Körper misst eine kürzere Wellenlänge als das stationäre Objekt. D.h. die Frequenz, die das bewegte Objekt feststellt, ist höher als die Frequenz, die das ruhende Objekt misst. Die Frequenz ist also in diesem Fall verschoben hin zu einer höheren Frequenz.

Bei der Ultraschallanwendung tritt dieser Effekt zweimal auf. Der Schallkopf sendet eine bestimmte Schallfrequenz aus. Die bewegten Blutkörperchen „messen“ eine andere Frequenz und senden diese zurück. Der Schallkopf empfängt nun ein Signal (Echo) von diesem bewegten Streuer (Sender) und misst wiederum eine je nach Bewegungsrichtung noch niedrigere oder noch höhere Frequenz. (WOLF und FOBBE, 1993)

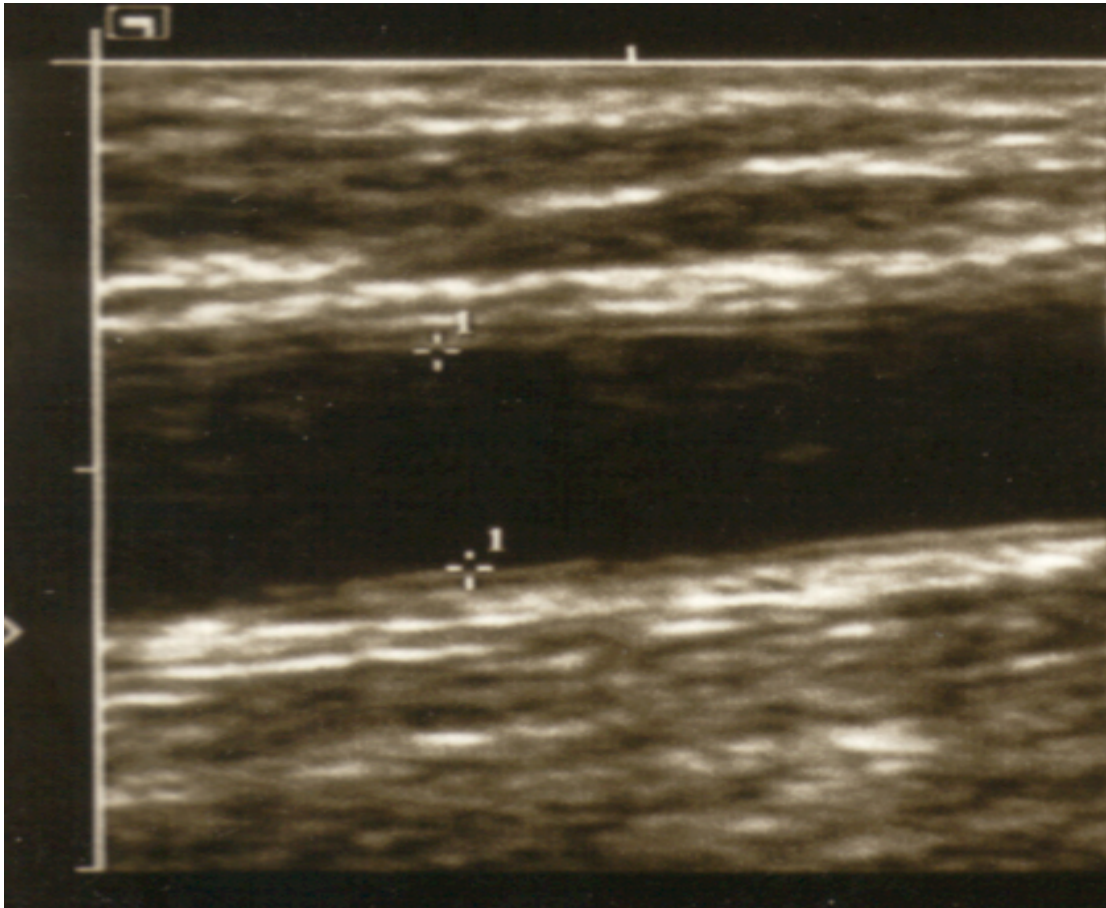
## **V.2. Durchführung der Untersuchung**

### **V.2.1. Vorbereitung**

Vor Beginn der Untersuchung waren die Patienten ca. 30 Minuten in einem Wartezimmer ( im Winter auf ca. 22 °Celsius) temperiert. Die Relevanz der Temperierung und Referenztemperaturen wurden unter anderem von JUNG et al. (1987) für die Methodik der Videokapillarmikroskopie beschrieben. In dieser Zeit wird den Patienten der Untersuchungsablauf erläutert und nach Klärung eventueller Fragen das Einverständnis eingeholt. Anschließend werden der arterielle Blutdruck und die Herzfrequenz gemessen. Es folgen die Dopplermessung der cerebralen und peripheren Strombahnen und die Farbduplexsonografie zur Beurteilung der Gefäßwandmorphologie. Dabei wird die Blutdruckmanschette am rechten Oberarm belassen, um während der Messungen die Kompression der A. brachialis herbeiführen zu können. Während der gesamten Untersuchung liegen die Patienten bzw. Probanden auf dem Rücken mit leicht erhobenem Oberkörper.

### **V.2.2. Ruhedurchmesserbestimmung**

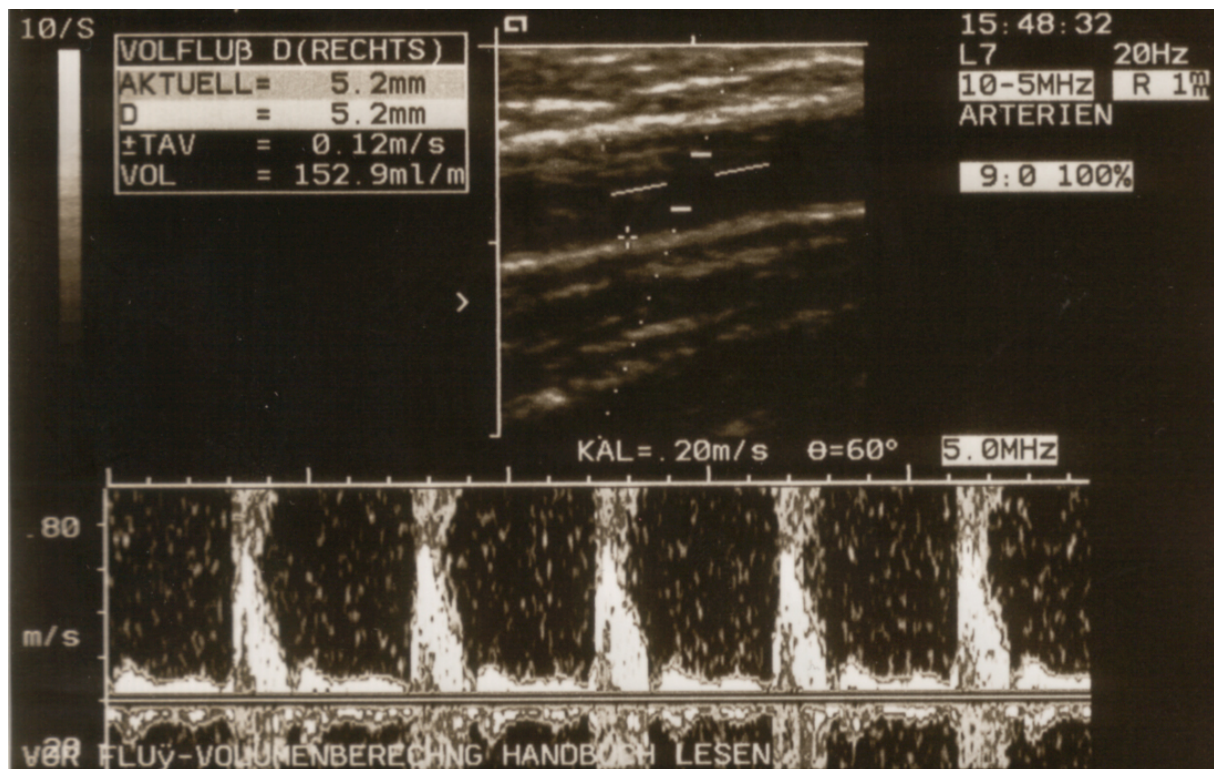
Nach Palpation der A. brachialis (zur Orientierung) und Aufbringen des Ultraschallgels wird der 7-10 MHz-Schallkopf oberhalb der rechten Ellenbeuge aufgesetzt und die Arterie im Längsschnitt dargestellt. Nach Ermittlung des größten Diameters, zu erkennen an der A- und B-Linie, einer Reflektion der proximal und distal des Schallkopfes gelegenen Gefäßwand, wird das Bild angehalten (gefroren). Es erfolgen 5 Ruhemessungen des Diameters der A. brachialis zur Bildung eines Mittelwertes.



**Bild 1:** Messung des Ruhedurchmessers

### **V.2.3. Ermittlung der Flussvolumina und -geschwindigkeiten**

Nach der Durchmesserbestimmung wird nun der Doppler-Shift mit einer Winkelkorrektur von  $60^\circ$  eingelegt. Es erfolgen wiederum 5 Ruhemessungen, wobei die maximale Flussgeschwindigkeit und das Dopplerfrequenzspektrum ermittelt werden. Mittels integrierter Computersoftware lassen sich nun die einzelnen Flussvolumina berechnen. Abermals erfolgen 5 Ruhemessungen und die anschließende Mittelwertberechnung.



**Bild 2:** Messung von Flussgeschwindigkeit und Flussvolumina

#### V.2.4. Messung der postischämischen Werte

Anschließend erfolgt die Kompression der A. brachialis suprasystolisch mittels Blutdruckmanschette über einen Zeitraum von 3 Minuten. Durch rasches Ablassen des Druckes aus der Blutdruckmanschette wird die Durchblutung der A. brachialis wieder freigegeben. Zur Messung und Reproduzierbarkeit der Messwerte erfolgt die kontinuierliche Aufzeichnung des Gefäßdiameters und der Dopplerfrequenzspektren unter Ermittlung der Messparameter zum Zeitpunkt 5 und 30 Sekunden nach Öffnung der Stauung. Dadurch kann insbesondere der Verlauf der postischämischen Änderung des Durchmessers der A. brachialis erfasst werden.

### **V.3. Genauigkeit der Meßmethode und Fehlereinflüsse**

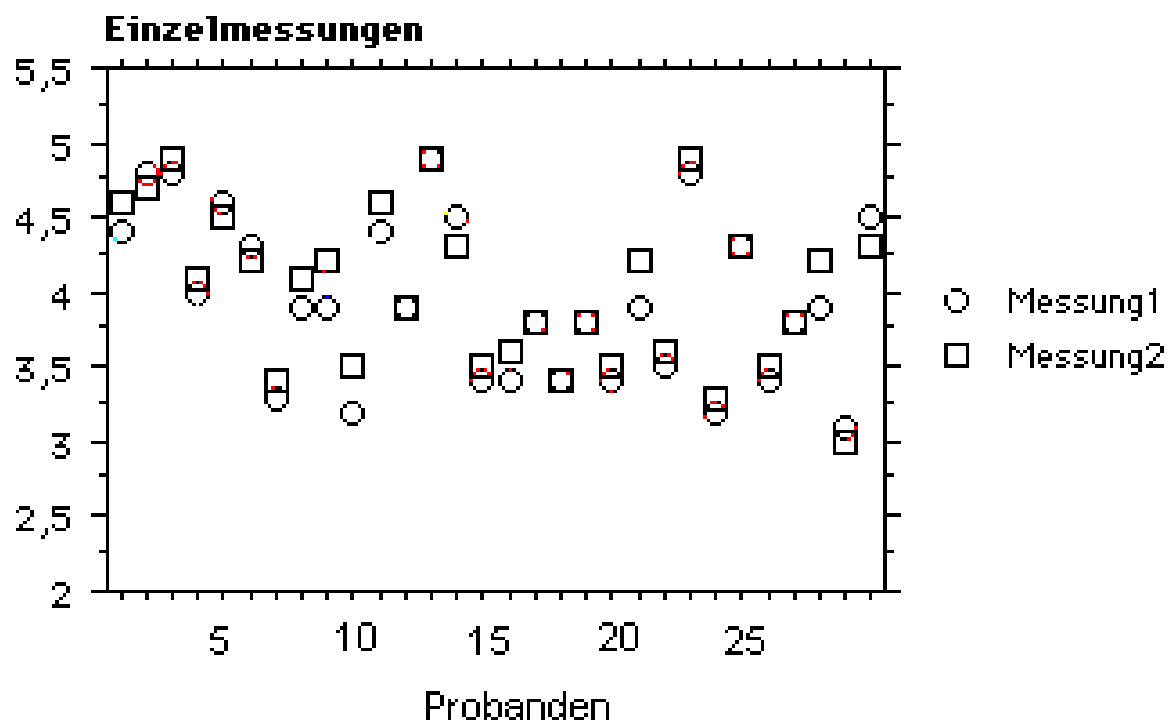
#### **V.3.1. Genauigkeit**

Die Bildqualität der B-Bildsonographie wird durch das Auflösungsvermögen des Gerätes wesentlich bestimmt. Darunter versteht man die Fähigkeit, zwei hintereinanderliegende Reflektoren im Gewebe noch getrennt als zwei Bildpunkte darstellen zu können. Diese Reflektoren können sowohl Organgrenzen als auch einzelne Streupunkte sein. Das Auflösungsvermögen ist in erster Linie durch die Impulslänge und die Frequenz bestimmt. Je kürzer der Impuls und je höher die Frequenz, um so besser ist das Auflösungsvermögen. (SCHWARZ, 1990)

#### **V.3.2. Reproduzierbarkeit der Durchmesserbestimmung**

##### **V.3.2.1. Vergleich der ersten beiden Ruhemessungen**

Unter der Frage der Reproduzierbarkeit verglichen wir an n=30 annahmbar gesunden Probanden die ersten beiden Ruhediameter gegeneinander. Der mittlere Ruhedurchmesser lag dabei in der Messung 1 bei  $3,95\text{mm} \pm 0,55$ , in der Messung 2 bei  $4,02\text{mm} \pm 0,53$ .



**Abb. 1:** Vergleich der ersten beiden Ruhemessungen

**Tabelle 1:** Deskriptive Statistik

	MW	Std.abw.	Std.fehler	Anzahl	Minimum	Maximum
<b>Messung 1</b>	3,95	0,55	0,10	30	3,10	4,90
<b>Messung 2</b>	4,02	0,53	0,096	30	3,00	4,90

**Tabelle 2:** t-Test für verbundene Stichproben

Nullhypothese: Differenz=0

	Mittelw.-Diff.	FG	t-Wert	P-Wert
<b>Messung 1 / 2</b>	-0,070	29	-2,704	0,0113

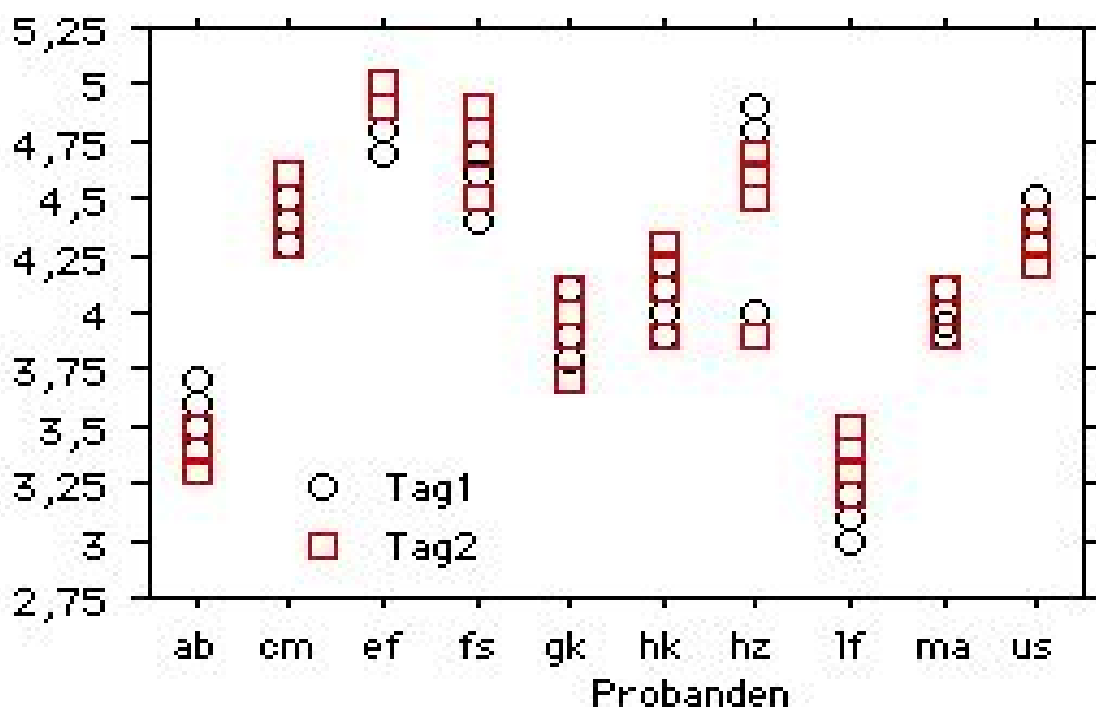


In der Zusammenschau der oben angegebenen Werte ließ sich keine signifikante Abweichung der Vergleichswerte ermitteln. Es zeigte sich jedoch eine Tendenz der Diameterzunahme der Messung 2 gegenüber Messung 1 von 1,7 %. Zu diskutieren wäre hier, insbesondere unter Berücksichtigung der Flussmessungen, eine geringe reaktive Hyperämie durch Druck des Schallkopfes auf das Gefäß bei annähernd gesunden Probanden.

### 3.2.2. Vergleichsmessungen an einem Probanden zu unterschiedlichen Zeitpunkten

Zur Überprüfung der Durchmesserbestimmung wurden an einem eingefrorenen B-Bild vergleichende Messungen an gesunden Probanden zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt. Dabei ergab sich ein mittlerer Durchmesser von  $4,14\text{mm} \pm 0,54$  am Tag 1 und von  $4,18\text{mm} \pm 0,52$  am Tag 2 bei  $n=50$  Wiederholungsmessungen derselben Probanden im eingefrorenen B-Bild.

#### Einzelmessungen



**Abb. 2:** Vergleichsmessung zu unterschiedlichen Zeitpunkten

**Tabelle 3** zeigt die deskriptive Statistik:

	<b>MW</b>	<b>Std.abw.</b>	<b>Std.fehler</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>Tag 1</b>	4,14	0,54	0,08	50	3,00	4,90
<b>Tag 2</b>	4,18	0,52	0,07	50	3,20	5,00

**Tabelle 4:** t-Test für verbundene Stichproben

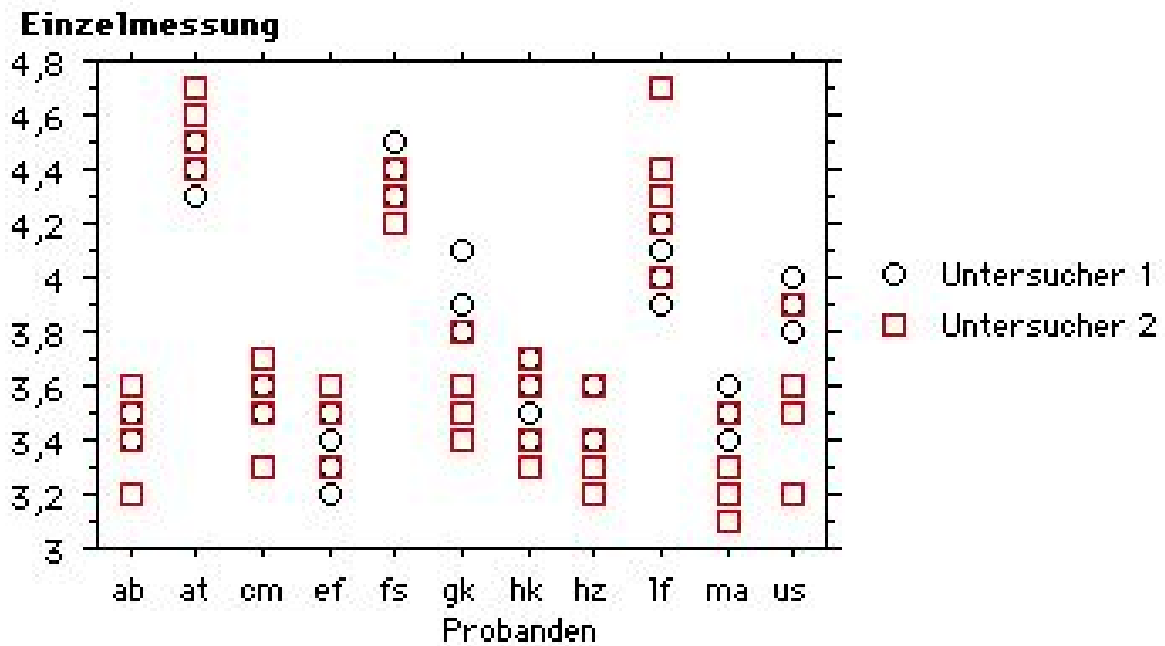
Nullhypothese: Differenz=0

	<b>Mittelw.-Diff.</b>	<b>FG</b>	<b>t-Wert</b>	<b>P-Wert</b>
<b>Tag 1 / 2</b>	-0,043	49	-1,527	0,1331

Es fand sich im Rahmen der Datenauswertung kein signifikanter Unterschied zwischen den Einzelmessungen ein und desselben Untersuchers zu unterschiedlichen Zeitpunkten an gleichen Probanden. Dies entspricht einem Unterschied von 0,96 Prozent.

### **3.2.3. Kontrollmessung eines zweiten Untersuchers an einem Probanden**

Ferner interessierte die Frage, ob signifikante Unterschiede der Ruhedurchmesserbestimmung gleicher Probanden durch zwei unterschiedliche Untersucher bestehen. Daher führten wir entsprechende Vergleichsmessungen an ausgewählten Probanden durch.



**Abb. 3:** Vergleichsmessung unterschiedlicher Untersucher

**Tabelle 5:** Deskriptive Statistik

	Mittelwert	Std.abw.	Std.fehler	Anzahl	Minimum	Maximum
<b>Untersucher 1</b>	3,77	0,38	0,05	55	3,20	4,50
<b>Untersucher 2</b>	3,72	0,45	0,06	55	3,10	4,70

**Tabelle 6:** t-Test für verbundene Stichproben

Nullhypothese: Differenz=0

	Mittelw.-Diff.	FG	t-Wert	P-Wert
<b>Untersucher1/2</b>	0,051	54	1,630	0,1089

Somit ließen sich auch bezüglich vergleichender Messungen unterschiedlicher Untersucher an ein und denselben Probanden keine signifikanten Unterschiede ausmachen. Es ergibt sich ein Unterschied von 1,33 Prozent.

#### **V.3.2.4. Patientenbezogene Einflussgrößen**

Neben diesen technischen Problemen bestehen zudem patientenbezogene Einflussgrößen, die berücksichtigt werden müssen. Insbesondere geschlechtsspezifische Unterschiede, das Alter, die Hauttemperatur, körperliche Aktivität, Alkohol- und Nikotinkonsum spielen ebenfalls vermutlich eine nicht unwesentliche Rolle.

**Hauttemperatur:** Der Einfluss der Hauttemperatur auf den Gefäßtonus wurde von JUNG et al. (1987) für die Videokapillarmikroskopie untersucht. Hierbei konnte gezeigt werden, dass der Einfluss der Thermoregulation außerordentlich groß ist, eine Korrelation zwischen Hauttemperatur und kapillärer Erythrozytengeschwindigkeit konnte bewiesen werden. Der für die Videokapillarmikroskopie empfohlene Referenzbereich der Hauttemperatur liegt zwischen 27 und 30,5 Grad Celsius. Aus diesem Grund wurden die Probanden vor der Untersuchung ca. 30 Minuten im Wartezimmer temperiert.

**Körperliche Aktivität:** Auch körperliche Aktivität der Patienten vor der Untersuchung hat einen wesentlichen Einfluss auf die Herzfrequenz, das Herzzeitvolumen und damit auf die Fließgeschwindigkeit der Erythrozyten. Auch hierzu diente die vorgeschaltete Wartezeit der Probanden.

**Alkohol- und Nikotinkonsum:** Aktives Rauchen und vorangegangener Alkoholkonsum beeinflussen die Messergebnisse ebenfalls. Da die Lebensgewohnheiten der Patienten unsererseits nicht beeinflusst werden können, achteten wir zumindest auf eine Karenz im Vorfeld der Untersuchung.

Alter und Geschlecht sind unsererseits ebenfalls nicht zu beeinflussende Kenngrößen, welche daher einer weiteren differenzierten Untersuchung zugeführt werden sollten.

Des weiteren können therapeutische Maßnahmen Einfluss auf den Gefäßtonus nehmen. Diese können natürlich nicht ausgeschlossen werden, müssen jedoch bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Schließlich seien noch untersucherbezogene Fehlerquellen zu berücksichtigen. Hier wären insbesondere der unterschiedlich starke Druck des Schallkopfes auf das Gewebe, das richtige Positionieren und gegebenenfalls eine Dislokation des Schallkopfes während der Untersuchung zu diskutieren. Wir versuchten diese Fehlerquellen in dieser Arbeit möglichst gering zu halten, indem alle Untersuchungen von einem Untersucher durchgeführt wurden.

#### **V.3.2.5. Methodische Fehler**

Die Studienplanung und –anfrage erfolgte in Anlehnung an die Untersuchungen der kutanen Mikrozirkulation bei Patienten mit Zust. n. Herztransplantation im Vergleich zu Patienten mit koronarer Dreigefäßerkrankung und anscheinend gesunden Probanden. Nach einer dreiminütigen suprasystolischen Blutsperre konnte ein steiler Anstieg der max. Flussgeschwindigkeit in den Kapillaren der Nagelfalz mittels Videokapillarmikroskopie in den ersten 3-5 Sekunden dokumentiert werden. Die max. Flussgeschwindigkeit wurde nach ca. 30 Sekunden erreicht. (JUNG et al., 2001) Daher wählten auch wir diese Zeitabschnitte zur Messung der max. Flussgeschwindigkeit, der max. Flussvolumina und der Durchmesser der A. brachialis und Berechnung der flussinduzierten Vasodilatation (FMD%) aus. Vergleichende Untersuchungen der methodischen Variation der Blutsperre oberhalb und unterhalb der Ellenbeuge belegen für die von uns gewählte Methode eine max. Dilatation der A. brachialis nach 70-80 Sekunden. (BERRY et al., 2000) Da dies aber alle Vergleichsgruppen betrifft, ist eine Verwertung der Ergebnisse möglich. Bei einzukalkulierenden falsch negativen Ergebnissen sind zumindest falsch positive Messwerte auszuschließen. Tendenziell konnte ein deutlich verzögerter Anstieg der flussinduzierten Vasodilatation der Patienten mit

Zust. n. Herztransplantation und der Patienten mit gesicherter Atherosklerose im Vergleich zu anscheinend gesunden Probanden nachgewiesen werden. Vorteilhaft erwies sich die Stauung am Oberarm, weil eine um 50 Prozent höhere max. Dilatation aufgrund des zusätzlichen Einflusses der Ischämimetabolite im untersuchten Gefäßabschnitt bewiesen werden konnte. Die größeren Diameterunterschiede ließen somit eine bessere Trennung bei geringen Unterschieden der Endothelfunktion zu. (CORRETTI et al.,2002)

#### **V.4. Blutdruckmessung**

Die Blutdruckmessung erfolgte entsprechend der indirekten extravasalen Meßmethode nach RIVA ROCCI, orientiert an Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kreislaufforschung und der WHO. Durchgeführt wurden die Messungen vor jeder Untersuchung am liegenden Patienten.

### **VI. STATISTIK**

Alle Stichproben werden mit Mittelwert (MW) und Standardabweichung (s) in der Form  $MW \pm s$  angegeben.

Verbundene Stichproben werden bei Normalverteilung mittels Student's t-Test für zweiseitige Fragestellungen bzw. Wilcoxon-Test für Paardifferenzen analysiert. Die Normalverteilung der Stichproben wird mittels Kolmogoroff-Smirnow-Test untersucht (SACHS, 1984). Als signifikant werden Unterschiede gewertet, wenn das 5%-Niveau unterschritten wird, als tendenziell werden Veränderungen zwischen dem 5%- und dem 10%-Signifikanzniveau gewertet.

## **VII. PROBANDEN- UND PATIENTENBESCHREIBUNG**

### **VII.1. Probanden:**

Es wurden insgesamt 81 anscheinend gesunde Probanden im Alter von 18 bis 82 Jahren untersucht, wobei die Geschlechtsverteilung bei 49 Frauen und 32 Männern ausgeglichen war. Zur Untersuchung zugelassen wurden nur anscheinend gesunde Versuchspersonen, die die Kriterien des Nordkem-Workshops ( Zitat: BERG, B., SOLBERG, H.E., WILSON, J.E., TRYDING, N.: „Practical experience in the selection and preparation of reference individuals: empirical testing of the provisional scandinavian recommendations.“ In Deference values in laboratory medicine. GRÄSBECK, R., ALSTRÖM, T. (eds.). JOHN WILEY and sons. Chichester 1981) erfüllten:

- unauffällige Anamnese
- körperliche Untersuchung ohne pathologischen Befund
- Blutdruck unter 140/90 mmHg
- keine unbehandelten Risikofaktoren wie:
  - arterieller Hypertonus
  - Diabetes mellitus
  - Fettstoffwechselstörung
  - Rheumatische Erkrankung.

Zugelassen wurden Probanden mit folgenden Risikofaktoren:

- Überschreiten von 110 Prozent des Sollgewichts nach Broca
- inhalierendes Rauchen von mehr als 5 Zigaretten/Tag.

Bezüglich der Risikoverteilung waren 31 Probanden des untersuchten Kollektives übergewichtig, wobei die Überschreitung von 110 Prozent des Sollgewichtes nach Broca zugrundegelegt wurde. 24 Probanden waren Raucher, 11 Probanden rauchten mehr als 20 Zigaretten pro Tag. Die untersuchten Raucher hatten mindestens 2 Stunden vor der Untersuchung eine Nikotinkarenz einzuhalten.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung nahmen 34 der 81 Probanden Medikamente ein. Insgesamt ergab sich in der Gruppen der Probanden somit folgende

Risikofaktorenhäufung:

Kein	Risikofaktor	64 Prozent
1	Risikofaktor	26 Prozent
2 und mehr	Risikofaktoren	10 Prozent

Aus Tabelle 7 können demographische und klinische Daten der untersuchten Probanden entnommen werden.

**Tabelle 7:** Demographische und klinische Daten des Gesamtkollektives der anscheinend gesunden Probanden sowie der weiblichen und männlichen Untergruppen

Messparameter	Gesunde n=81	Frauen n=49	Männer n=32
Alter (Jahre)	58,6	57,4	59,6
RR syst. (mmHg)	130,2±22,5	132,2±25,0	136,5±22,5
RR diast. (mmHg)	86,7±20,5	85,4±20,0	87,9±15,0

Die Untergruppen der Frauen und Männer unterscheiden sich zwar in Körpergewicht und Körpergröße, jedoch bestehen bezüglich Alter, systolischem und diastolischem Blutdruck sowie Herzfrequenz keine signifikanten Unterschiede.

## VII.2. Herz- und Lungentransplantierte Patienten:

Im Rahmen der Arbeit wurden nahezu alle im Herz- und Kreislaufzentrum Dresden betreuten Patienten mit Zustand nach orthotoper Herz- und Lungentransplantation untersucht. Bei einem Gesamtkollektiv von insgesamt n=41 Patienten hatten n=37 eine Herztransplantation und n=4 eine Lungentransplantation. Alle Patienten erhielten eine entsprechende immunsupprimierende medikamentöse Behandlung und eine ihrer



Grunderkrankung angepasste Therapie. Auffällig war in der Untergruppe der Patienten eine Häufung der Männer n=35 gegenüber Frauen n=6.

In Tabelle 8 sind die demographischen und klinischen Daten zusammengestellt.

**Tabelle 8:** Demographische und klinische Daten des Gesamtkollektives der herz- und lungentransplantierten Patienten

Messparameter	Patienten gesamt n=41	Männer n=35	Frauen n=6
Alter (Jahre)	54,3±25,5	55,4±16,0	50,2±25,5
RR syst. (mmHg)	132,0±25,0	139,4±25,0	142,5±22,5
RR diast. (mmHg)	87,7±20,0	87,4±20,0	89,2±10,0

Da die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren zur Beurteilung des Gefäßstatus sehr wichtig sind, wurde für Patienten und Probanden vergleichend ein solches Risikoprofil erstellt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

**Tabelle 9:** Kardiovaskuläre Risikofaktoren beim Gesamtkollektiv der Patienten im Vergleich zum Kollektiv der anscheinend gesunden Probanden

Risikofaktor	Anzahl der Patienten	Prozent	Anzahl der Probanden	Prozent
Hypertonie	21	51,2	14	17,3
Diabetes mellitus	15	36,6	11	13,6
Hyperlipoprot.	11	26,8	12	14,8
Nikotinabusus	1	2,4	24	29,6

Es zeigt sich eine auffällige Häufung der kardiovaskulären Risikofaktoren im Kollektiv der herz- und lungentransplantierten Patienten. Aber auch unter den anscheinend gesunden Probanden waren nicht unerhebliche Risikofaktoren zu erheben. Besonders häufig fanden sich eine essentielle arterielle Hypertonie und eine Hyperlipoproteinämie sowie ein Diabetes mellitus.

### VII.3. Patienten mit gesicherter Atherosklerose:

Als Vergleichskollektiv untersuchten wir zudem n=55 Patienten mit einer gesicherten Atherosklerose, d.h. einer nachgewiesenen koronaren Herzkrankheit, peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder Durchblutungsstörung der extrakraniell hirnversorgenden Arterien. Die Verteilung der Risikofaktoren dieser Gruppe ist in Tabelle 10 dargestellt.

**Tabelle 10:** Kardiovaskuläre Risikofaktoren beim Gesamtkollektiv der Patienten mit arteriosklerotischer Erkrankung

Risikofaktor	Anzahl der Patienten	Prozent
Hypertonie	52	94,5
Diabetes mellitus	19	34,5
Hyperlipoproteinämie	34	61,8
Nikotinabusus	18	32,7

Die demographischen Daten zeigen insbesondere in dieser Gruppe eine auffällige Häufung kardiovaskulärer Risikofaktoren, bei nach den Untersuchungsergebnissen unzureichender medikamentöser Therapie!

## **VIII. ERGEBNISSE**

### **VIII.1. Einflussgrößen auf den Durchmesser der A. brachialis und die Durchblutungsparameter**

#### **VIII.1.1. Geschlecht**

##### **VIII.1.1.1. Durchmesser der A. brachialis unter Ruhebedingungen bei anscheinend gesunden Probanden**

Zunächst untersuchten wir die Abhängigkeit der Ruhediameter der A. brachialis gegenüber dem Geschlecht anhand der gesunden Probanden. Hier zeigten die männlichen Probanden einen mittleren Gefäßdurchmesser von 4,36 mm  $\pm$  0,42 mm im Vergleich zu 3,56 mm  $\pm$  0,29 mm bei den weiblichen Probanden. Die Einzelergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle aufgezeigt.

**Tabelle 11:** Ruhedurchmesser der A. brachialis, Gruppierungsvariable Geschlecht:

	Häufigkeit	MW	Varianz	Std.abw.	Std.fehler
M	29	4,355	0,177	0,420	0,078
W	46	3,556	0,082	0,286	0,042

**Tabelle 12:** t-Test für verbundene Stichproben der Ruhedurchmesser, Gruppierungsvariable Geschlecht (Nullhypothese: Differenz=0).

	MW-Diff.	FG	t-Wert	p-Wert
m,w	0,799	73	9,809	<0,0001

Somit konnte ein signifikanter Unterschied der Ruhedurchmesser der A. brachialis bei anscheinend gesunden Probanden nachgewiesen werden. Dies bedeutet im weiteren Vorgehen, dass die Gefäßdurchmesser geschlechtsgetrennt analysiert werden müssen.

### VIII.1.1.2. Ruheflussmessung bei anscheinend gesunden Probanden

Als nächstes verglichen wir die mittels integrierter Software berechneten Flussvolumina über der A. brachialis. Es fand sich im Mittel ein Durchflussvolumen von 166,74 ml/min  $\pm$ 27,94 ml/min beim männlichen Vergleichskollektiv gegenüber 113,42 ml/min  $\pm$ 41,65 ml/min des weiblichen Geschlechts.

**Tabelle 13:** Ruhefluss über der A. brachialis, Gruppierungsvariable Geschlecht:

	Häufigkeit	MW	Varianz	Std.abw.	Std.fehler
m	29	166,745	780,820	27,943	5,189
w	46	113,422	1734,760	41,650	6,141

**Tabelle 14:** t-Test für verbundene Stichproben der Ruheflussvolumina, Gruppierungsvariable Geschlecht (Nullhypothese: Differenz=0).

	MW-Diff.	FG	t-Wert	p-Wert
M,w	53,323	73	6,078	<0,0001

Wie anhand der unter VIII.1.1.1. gezeigten Ergebnisse zu erwarten war, fanden sich auch bezüglich der Flussvolumina über der A. brachialis geschlechtsspezifische, signifikante Unterschiede. Somit muss auch dies in der weiteren Analyse Berücksichtigung finden.

### VIII.1.1.3. Maximale Flussgeschwindigkeit bei anscheinend gesunden Probanden

Die Untersuchung der max. Flussgeschwindigkeit ( $V_{\max}$ ) ergab im Vergleich bei 0,95 m/s  $\pm$ 0,14 m/s der männlichen Vertreter gegenüber 1,02 m/s  $\pm$ 0,20 m/s bei Frauen keinen Unterschied. Die Einzelergebnisse sind in den nachfolgenden Tabellen aufgeführt.

**Tabelle 15:** Vmax über der A. brachialis, Gruppierungsvariable Geschlecht:

	Häufigkeit	MW	Varianz	Std.abw.	Std.fehler
m	29	0,953	0,019	0,136	0,025
w	46	1,018	0,039	0,197	0,029

**Tabelle 16:** t-Test für verbundene Stichproben der Ruheflussvolumina, Gruppierungsvariable Geschlecht (Nullhypothese: Differenz=0).

	MW-Diff.	FG	t-Wert	p-Wert
m,w	53,323	73	-1,560	0,1231

Somit ist die maximale Flussgeschwindigkeit nicht abhängig vom Geschlecht.

#### VIII.1.1.4. FMD5 und FMD30 bei anscheinend gesunden Probanden

Wir verglichen die prozentuale Änderung der flussinduzierten Durchmesser der A. brachialis 5 Sekunden bzw. 30 Sekunden nach öffnen des Blutstaus in Abhängigkeit vom Geschlecht. Hier fanden sich in beiden Untergruppen keine signifikanten Unterschiede, wie die nachfolgenden Tabellen zeigen.

**Tabelle 17:** FMD5% der A. brachialis, Gruppierungsvariable Geschlecht:

	Häufigkeit	MW	Varianz	Std.abw.	Std.fehler
m	29	1,390	20,262	4,501	0,836
w	46	4,501	34,458	5,780	0,866

**Tabelle 18:** t-Test für verbundene Stichproben der FMD5%, Gruppierungsvariable Geschlecht (Nullhypothese: Differenz=0).

	MW-Diff.	FG	t-Wert	p-Wert
m,w	-3,129	73	-2,450	0,0167

**Tabelle 19:** FMD30% der A. brachialis, Gruppierungsvariable Geschlecht:

	Häufigkeit	MW	Varianz	Std.abw.	Std.fehler
m	29	10,056	6,772	2,602	0,483
w	46	10,532	17,802	4,219	0,622

**Tabelle 20:** t-Test für verbundene Stichproben der FMD30%, Gruppierungsvariable Geschlecht (Nullhypothese: Differenz=0).

	MW-Diff.	FG	t-Wert	p-Wert
m,w	53,323	73	-0,545	0,5876

Während die FMD30% keine Geschlechtsabhängigkeit aufwies, ließ sich für die FMD5% ein signifikanter Unterschied ( $p=0,0167$ ) zwischen Männern und Frauen ermitteln.

#### **VIII.1.1.5. Maximale Flussgeschwindigkeit 5 Sekunden und 30 Sekunden nach öffnen der Blutsperr (Vmax5/ Vmax30) bei anscheinend gesunden Probanden**

Auch bezüglich der Änderung der maximalen Flussgeschwindigkeit nach öffnen der suprasystolischen Blutsperr nach 5 bzw. 30 Sekunden ließen sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede feststellen. Der ermittelte p-Wert lag für die Vmax5 bei 0,5608 entsprechend einem MW von  $2,55 \text{ m/s} \pm 0,32 \text{ m/s}$  bei Männern und  $2,60 \text{ m/s} \pm 0,38 \text{ m/s}$  bei Frauen. Ähnlich gestaltete sich die Verteilung der Vmax30 mit einem MW von  $1,33 \text{ m/s} \pm 0,22 \text{ m/s}$  der Männer gegenüber  $1,30 \text{ m/s} \pm 0,24 \text{ m/s}$  der Frauen. Das ergibt einen p-Wert von 0,6071.

#### **VIII.1.1.6. Flussvolumina nach 5 bzw. 30 Sekunden reaktiver Hyperämie bei anscheinend gesunden Probanden**

Die absoluten Flussvolumina wiesen, wie zu erwarten war, sowohl nach 5 Sekunden, als auch nach 30 Sekunden reaktiver Hyperämie signifikante

Geschlechtsunterschiede auf. Dies verdeutlichen die Darstellungen der Tabelle 21 bis 24.

**Tabelle 21:** Flussvolumen der A. brachialis nach 5 Sekunden Hyperämie, Gruppierungsvariable Geschlecht:

	Häufigkeit	MW	Varianz	Std.abw.	Std.fehler
m	29	777,17	49461,43	222,40	41,30
w	46	566,89	17692,19	133,01	19,61

**Tabelle 22:** t-Test für verbundene Stichproben der Vol.Fluss5, Gruppierungsvariable Geschlecht (Nullhypothese: Differenz=0).

	MW-Diff.	FG	t-Wert	p-Wert
m,w	53,323	73	5,131	<0,0001

**Tabelle 23:** Flussvolumen der A. brachialis nach 30 Sekunden Hyperämie, Gruppierungsvariable Geschlecht:

	Häufigkeit	MW	Varianz	Std.abw.	Std.fehler
m	29	467,41	26455,68	162,65	30,20
w	46	329,52	11832,83	108,78	16,04

**Tabelle 24:** t-Test für verbundene Stichproben der Vol.Fluss30, Gruppierungsvariable Geschlecht (Nullhypothese: Differenz=0).

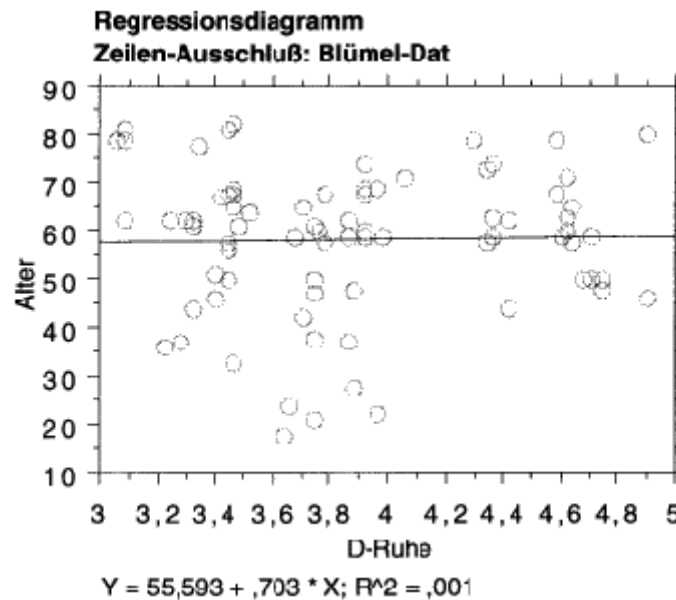
	MW-Diff.	FG	t-Wert	p-Wert
m,w	53,323	73	4,403	<0,0001

Es konnte somit ein signifikanter Geschlechtsunterschied bzgl. der Flussvolumina im Zustand der reaktiven Hyperämie verdeutlicht werden.

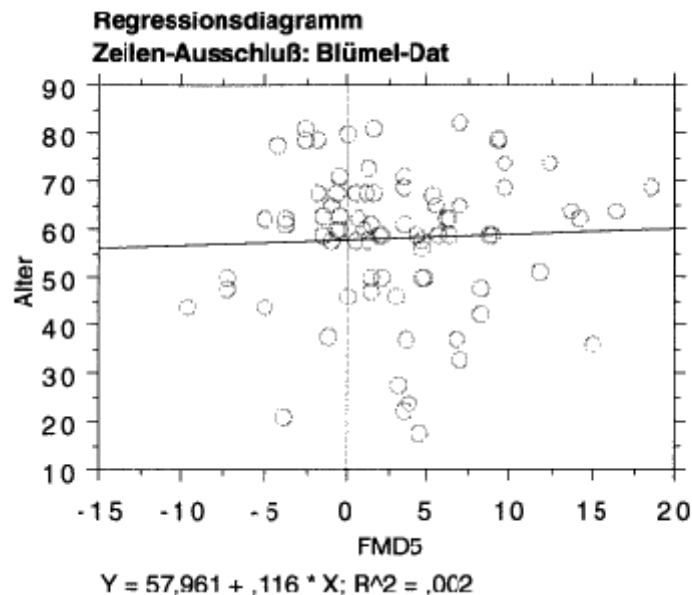
### VIII.1.2. Alter

Anhand der Datenauswertung konnte in allen Untergruppen keine signifikante Abhängigkeit vom Alter der anscheinend gesunden Probanden festgestellt

werden. Dies gilt für alle unter VIII.1.1. gebildeten Messgrößen. Zur Verdeutlichung sind ausgewählte Regressionsdiagramme aufgeführt.  
Regressionsdiagramm: Alter/ Ruhedurchmesser der A. brachialis (D-Ruhe)



**Abb. 4:** Regressionsdiagramm: Alter/ Ruhedurchmesser der A. brachialis (D-Ruhe)

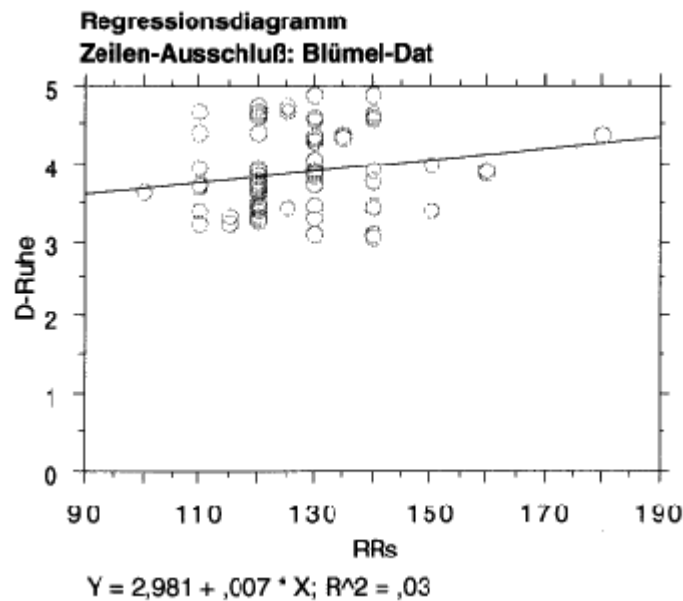


**Abb. 5:** Regressionsdiagramm: Alter/ FMD5

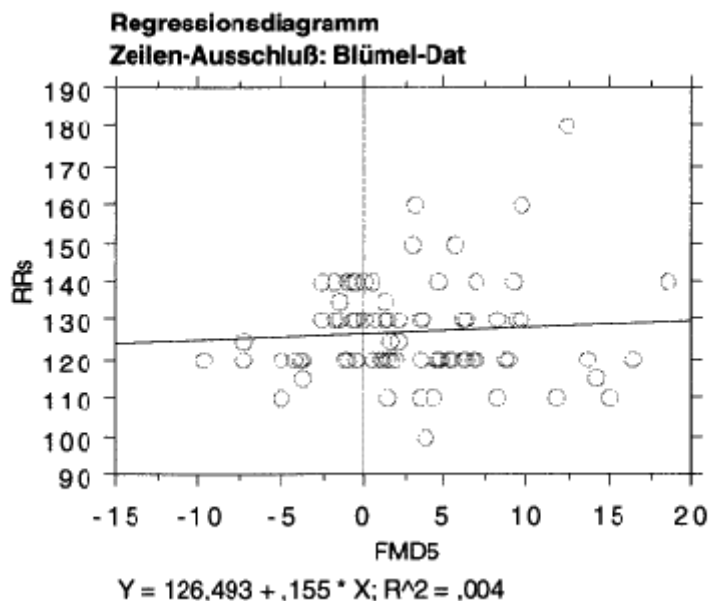


### VIII.1.3. Blutdruck

Ebenso konnte für alle unter VIII.1.1. untersuchten Messparameter keine Abhängigkeit in Bezug auf den arteriellen Blutdruck nachgewiesen werden. Dies verdeutlichen die nachfolgend abgebildeten Regressionsdiagramme.



**Abb. 6:** Regressionsdiagramm: Blutdruck/ D-Ruhe



**Abb. 7:** Regressionsdiagramm: Blutdruck/ FMD5

#### **VIII.1.4. Vergleichende Betrachtung herz- und lungentransplantierter Patienten**

Anhand der Messprotokolle und der Ergebnisse konnten in allen vergleichenden Betrachtungen entsprechend Punkt VIII.1.1. keine Unterschiede zwischen den Untergruppen ausfindig gemacht werden, wenngleich das Kollektiv der Lungentransplantierten mit  $n=4$  sehr klein ist. Dies veranlasste uns dazu, beide Untergruppen für die folgenden Analysen zusammenzufassen. Die weitere Untersuchung erfolgte wie oben erörtert geschlechtsgetrennt, auch wenn die Untergruppe der Herztransplantierten Frauen mit  $n=6$  sehr klein ist. Darauf wird im Verlauf der Diskussion der Ergebnisse einzugehen sein.

Da nicht von allen Probanden optimal verwertbare Untersuchungsergebnisse zu erzielen waren und die Anzahl der in Dresden betreuten Herz- und Lungentransplantierten Patienten in sich limitiert ist, kann es sein, dass die Fallzahl der Probanden bzw. Patienten der einzelnen Kollektive differiert.

#### **VIII.2. Durchmesser der A. brachialis unter Ruhebedingungen**

##### **VIII.2.1. Durchmesser der A. brachialis unter Ruhebedingungen bei Herztransplantierten im Vergleich zu anscheinend gesunden Probanden**

In der Tabelle 25 sind die bei der B-Scan-Untersuchung der A. brachialis bestimmten Diameter für das Gesamtkollektiv der Herztransplantierten und der anscheinend gesunden Probanden für Männer und Frauen dargestellt.

**Tabelle 25:** Diameter der A. brachialis für das Gesamtkollektiv der Herztransplantierten und der anscheinend gesunden Probanden, für Männer und Frauen

t-Test für verbundene Stichproben für D-Ruhe getrennt nach Geschlecht (Nullhypothese: Differenz=0).

	Herztransplantierte MW±SD	Gesunde MW±SD	p-Wert
Gesamt	4,29±0,64	3,88±0,52	0,0002
M	4,42±0,53	4,36±0,42	0,5780
W	3,52±0,72	3,56±0,29	0,8155

Der mittlere Gefäßdurchmesser der A. brachialis unterscheidet sich zwischen anscheinend gesunden Probanden und Herztransplantierten bei geschlechtsgetrennter Betrachtung nicht ( $p=0,5780$ ;  $p=0,8155$ ). Bei der Betrachtung der Gesamtkollektive ergab sich ein signifikanter Unterschied ( $p=0,0002$ ), da sich in der Gruppe der anscheinend gesunden Probanden erheblich mehr Frauen (mit kleinerem Gefäßdurchmesser) befanden, als in der Gruppe der Transplantierten.

#### **VIII.2.2. Durchmesser der A. brachialis unter Ruhebedingungen bei Patienten mit gesicherter Atherosklerose im Vergleich zu anscheinend gesunden Probanden**

In der Tabelle 26 sind die bei der B-Scan-Untersuchung der A. brachialis bestimmten Diameter für das Gesamtkollektiv der anscheinend gesunden Probanden und der Patienten mit gesicherter Atherosklerose für Männer und Frauen dargestellt.

**Tabelle 26:** Diameter der A. brachialis für das gesamt Kollektiv der anscheinend gesunden Probanden und der Patienten mit gesicherter Atherosklerose, für Männer und Frauen

t-Test für verbundene Stichproben für D-Ruhe getrennt nach Geschlecht  
Nullhypothese: Differenz=0

	PAVK MW±SD	Gesunde MW±SD	p-Wert
Gesamt	4,87±0,64	3,88±0,52	<b>&lt;0,0001</b>
M	5,18±0,60	4,36±0,42	<b>&lt;0,0001</b>
W	4,44±0,41	3,56±0,29	<b>&lt;0,0001</b>

Der mittlere Gefäßdurchmesser der A. brachialis weist bei anscheinend gesunden Probanden im Vergleich zu Patienten mit nachgewiesenen arteriosklerotischen Veränderungen einen signifikanten Unterschied (p-Wert <0,0001) auf.

### VIII.2.3. Durchmesser der A. brachialis unter Ruhebedingungen bei Patienten mit gesicherter Atherosklerose im Vergleich zu herz- und lungentransplantierten Patienten

In der Tabelle 27 sind die bei der B-Scan-Untersuchung der A. brachialis bestimmten Diameter für das Gesamtkollektiv der Herztransplantierten und der Patienten mit nachgewiesener Atherosklerose für Männer und Frauen dargestellt.

**Tabelle 27:** Diameter der A. brachialis für das Gesamtkollektiv der Herztransplantierten und der Patienten mit nachgewiesener Atherosklerose, für Männer und Frauen

t-Test für verbundene Stichproben für D-Ruhe getrennt nach Geschlecht  
Nullhypothese: Differenz=0

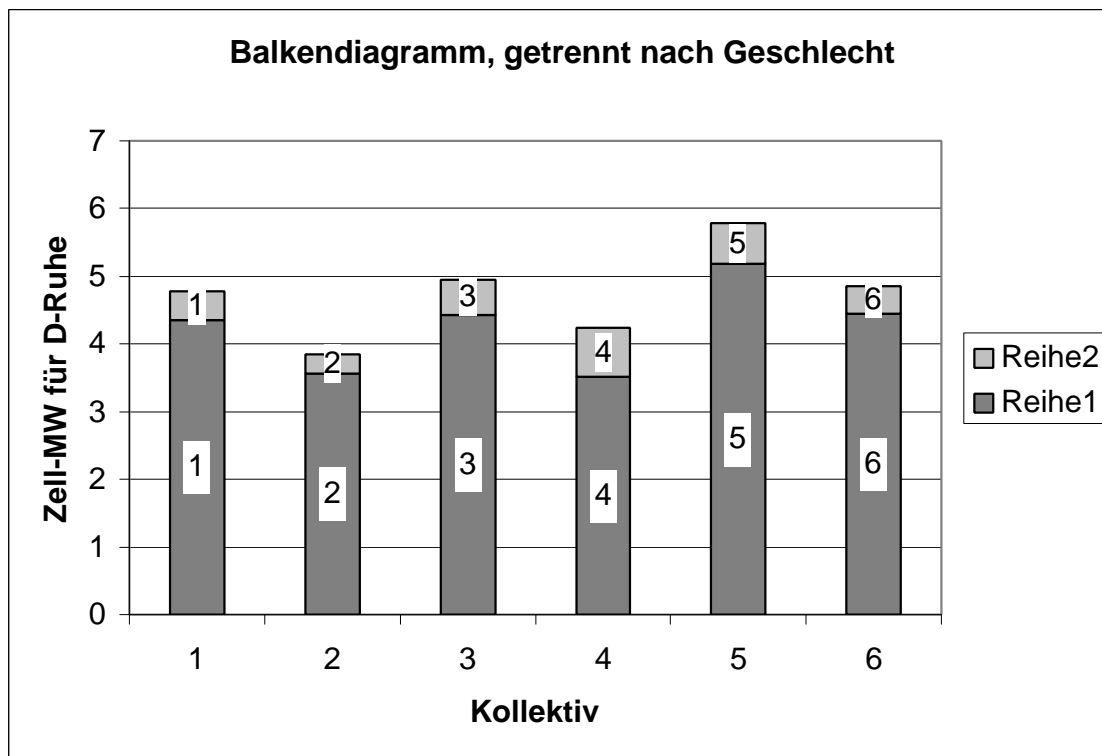
	PAVK MW±SD	Transplantierte MW±SD	p-Wert
Gesamt	4,87±0,64	4,29±0,64	<b>&lt;0,0001</b>
M	5,18±0,60	4,42±0,53	<b>&lt;0,0001</b>
W	4,44±0,41	3,52±0,72	0,0003

Der mittlere Gefäßdurchmesser der A. brachialis weist bei Herz-transplantierten im Vergleich zu Patienten mit Atherosklerose einen signifikanten Unterschied bei Männern und im Gesamtkollektiv auf. In der Betrachtung der Frauen ließ sich jedoch nur ein tendentieller Unterschied erkennen.

Es fiel auf, dass die ermittelten Durchmesser der A. brachialis unter Ruhebedingungen bei Patienten mit gesicherter Atherosklerose in der Makrostrombahn am größten war (MW von 4,87 mm  $\pm$  0,64 mm), während hier die anscheinend gesunden Probanden (mit MW von 3,88 mm  $\pm$  0,52 mm) und die Herz- und Lungen-transplantierten Patienten (MW von 4,29 mm  $\pm$  0,64 mm) vergleichsweise ähnliche Durchmesser aufwiesen, wenngleich in der Betrachtung der Gesamtkollektive auch hier tendentielle Unterschiede vorlagen.

**Tabelle 28:** Gruppierungsinformation für D-Ruhe getrennt nach Geschlecht

	Häufigkeit	MW	Varianz	Std.abw.	Std.fehler
Gesund, total	81	3,88	0,266	0,52	0,057
Gesund, m	29	4,36	0,177	0,420	0,078
Gesund, w	46	3,56	0,082	0,29	0,042
Transplant., total	40	4,29	0,412	0,64	0,102
Transplant., m	34	4,42	0,282	0,53	0,091
Transplant., w	6	3,52	0,521	0,72	0,295
PAVK, total	55	4,87	0,413	0,64	0,087
PAVK, m	32	5,18	0,361	0,60	0,106
PAVK, w	23	4,44	0,171	0,41	0,086



**Abb. 8:** Ruhedurchmesser der A. brachialis, getrennt nach Geschlecht

Legende:

Reihe 1 = Mittelwert

Reihe 2 = Std.abw.

Balken 1= Gesund, m

Balken 2= Gesund, w

Balken 3= Transplant., m

Balken 4= Transplant., w

Balken 5= PAVK, m

Balken 6= PAVK, w

### VIII.3. Durchmesser der A. brachialis während reaktiver Hyperämie

#### VIII.3.1. Durchmesser der A. brachialis 5 Sekunden nach öffnen einer suprasystolischen Blutsperre

Zunächst verglichen wir die Absolutwerte der flussinduzierten Diameter nach 5 Sekunden reaktiver Hyperämie untereinander. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

**Tabelle 29:** Gruppierungsinformation für FMD5 getrennt nach Geschlecht

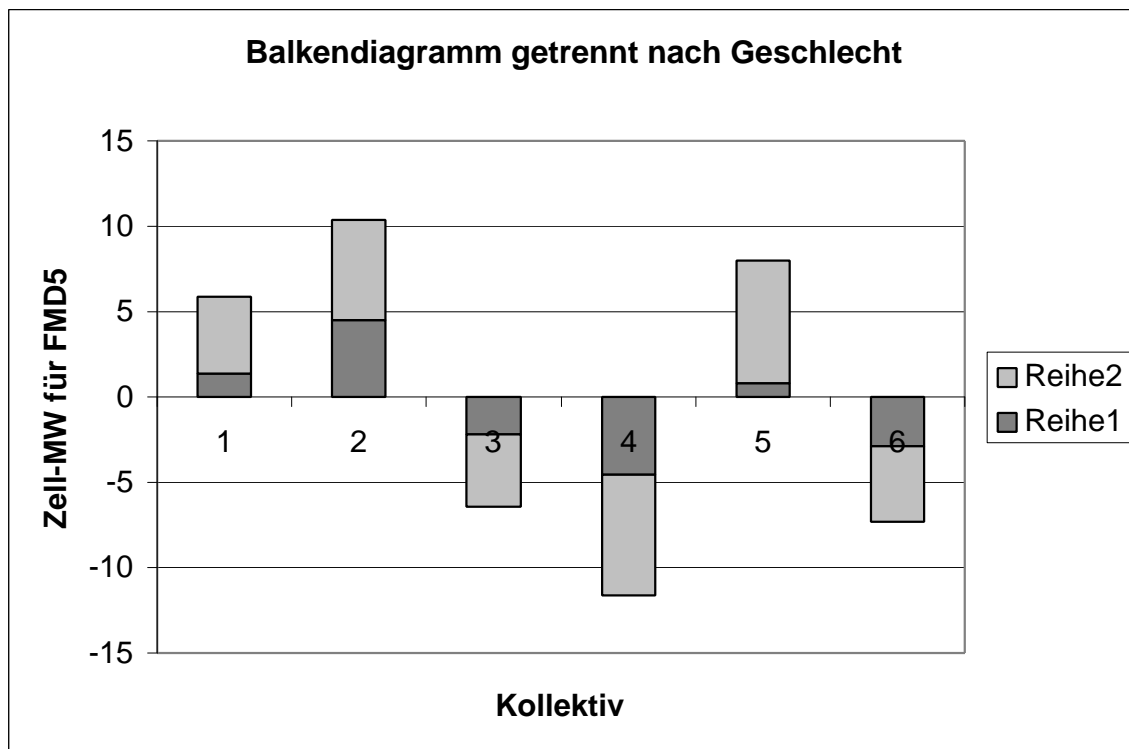
	Häufigkeit	MW	Varianz	Std.abw.	Std.fehler
Gesund, total	81	3,11	29,848	5,46	0,607
Gesund, m	29	1,39	20,262	4,50	0,836
Gesund, w	46	4,52	34,458	5,87	0,866
Transplant., total	40	-2,51	22,532	4,75	0,741
Transplant., m	34	-2,17	18,267	4,27	0,722
Transplant., w	6	-4,53	50,304	7,09	2,896
PAVK, total	55	-0,71	41,101	6,41	0,864
PAVK, m	32	0,82	51,724	7,19	1,271
PAVK, w	23	-2,84	19,847	4,46	0,929

Der t-Test für verbundene Stichproben weist tendentielle Unterschiede zwischen Gesunden und Transplantierten sowie zwischen Gesunden und Patienten mit arteriosklerotischen Veränderungen aus. Dies ist in der nachfolgenden Tabelle im Einzelnen aufgezeigt.

**Tabelle 30:** t-Test für verbundene Stichproben für FMD5 getrennt nach Geschlecht

	MW-Diff.	p-Wert
Gesund/ Transplant., total	5,624	<b>&lt;0,0001</b>
Gesund/ Transplant., m	3,557	0,0019
Gesund/ Transplant., w	9,053	0,0011
Gesund/ PAVK, total	3,825	0,0003
Gesund/ PAVK, m	0,573	0,7137
Gesund/ PAVK, w	7,364	<b>&lt;0,0001</b>
Transplant./ PAVK, total	-1,799	0,1336
Transplant./ PAVK, m	-2,984	0,0410
Transplant./ PAVK, w	-1,689	0,4718

Zur Veranschaulichung sind die Ergebnisse im folgenden Balkendiagramm dargestellt.



**Abb. 9:** FMD5 getrennt nach Geschlecht

Legende:

Reihe 1 = Mittelwert

Reihe 2 = Std.abw.

Balken 1= Gesund, m

Balken 2= Gesund, w

Balken 3= Transplant., m

Balken 4= Transplant., w

Balken 5= PAVK, m

Balken 6= PAVK, w

### VIII.3.2. Durchmesser der A. brachialis 30 Sekunden nach öffnen einer suprasystolischen Blutsperre

Die flussinduzierte Durchmesserzunahme 30 Sekunden nach öffnen der suprasystolischen Blutsperre zeigt beeindruckend signifikante Unterschiede zwischen Gesunden und Transplantierten mit Ausnahme der Frauen, wobei dies vermutlich an der geringen Menge des Kollektives der weiblichen Transplantierten liegt. Ferner fanden sich durchweg signifikante Unterschiede zwischen Gesunden und Patienten mit Atherosklerose, wie es anhand



mehrerer Studien schon belegt ist. Nachfolgend sind die Ergebnisse in den Tabellen 31 und 32 zusammengefasst.

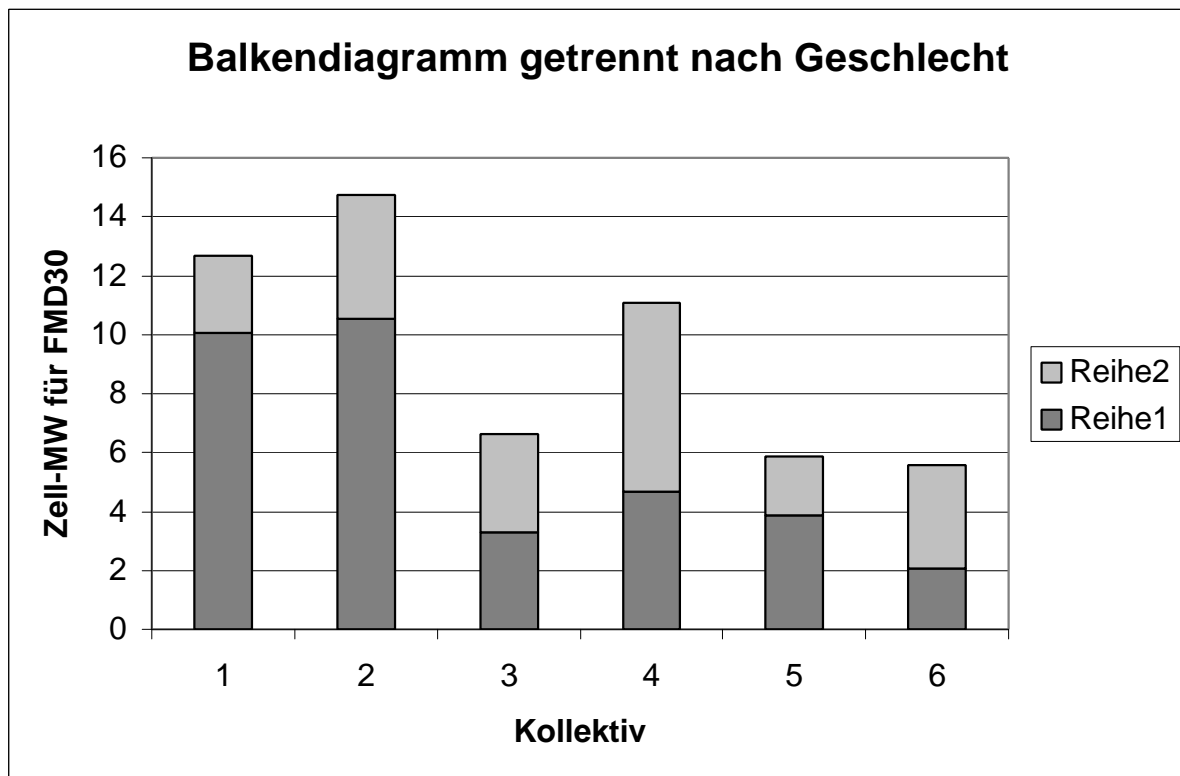
**Tabelle 31:** t-Test für verbundene Stichproben für FMD30 getrennt nach Geschlecht

	MW-Diff.	p-Wert
Gesund/ Transplant., total	6,802	<b>&lt;0,0001</b>
Gesund/ Transplant., m	6,772	<b>&lt;0,0001</b>
Gesund/ Transplant., w	5,865	0,041
Gesund/ PAVK, total	7,166	<b>&lt;0,0001</b>
Gesund/ PAVK, m	6,184	<b>&lt;0,0001</b>
Gesund/ PAVK, w	8,453	<b>&lt;0,0001</b>
Transplant./ PAVK, total	0,364	0,5955
Transplant./ PAVK, m	-0,589	0,3901
Transplant./ PAVK, w	2,588	0,1891

**Tabelle 32:** Gruppierungsinformation für FMD30 getrennt nach Geschlecht

	Häufigkeit	MW	Varianz	Std.abw.	Std.fehler
Gesund, total	81	10,29	12,852	3,58	0,398
Gesund, m	29	10,06	6,772	2,60	0,483
Gesund, w	46	10,53	17,802	4,22	0,622
Transplant., total	40	3,49	14,938	3,86	0,604
Transplant., m	34	3,28	11,229	3,35	0,566
Transplant., w	6	4,67	41,186	6,42	2,620
PAVK, total	55	3,12	8,014	2,83	0,382
PAVK, m	32	3,87	3,914	1,98	0,350
PAVK, w	23	2,08	12,200	3,49	0,728

Zur Verdeutlichung erfolgt die Darstellung in Form eines Balkendiagramms:



**Abb. 10:** FMD30 getrennt nach Geschlecht

Legende:

Reihe 1 = Mittelwert

Reihe 2 = Std.abw.

Balken 1= Gesund, m

Balken 2= Gesund, w

Balken 3= Transplant., m

Balken 4= Transplant., w

Balken 5= PAVK, m

Balken 6= PAVK, w

#### **VIII.4. Volumenfluss der A. brachialis**

##### **VIII.4.1. Volumenfluss der A. brachialis unter Ruhebedingungen**

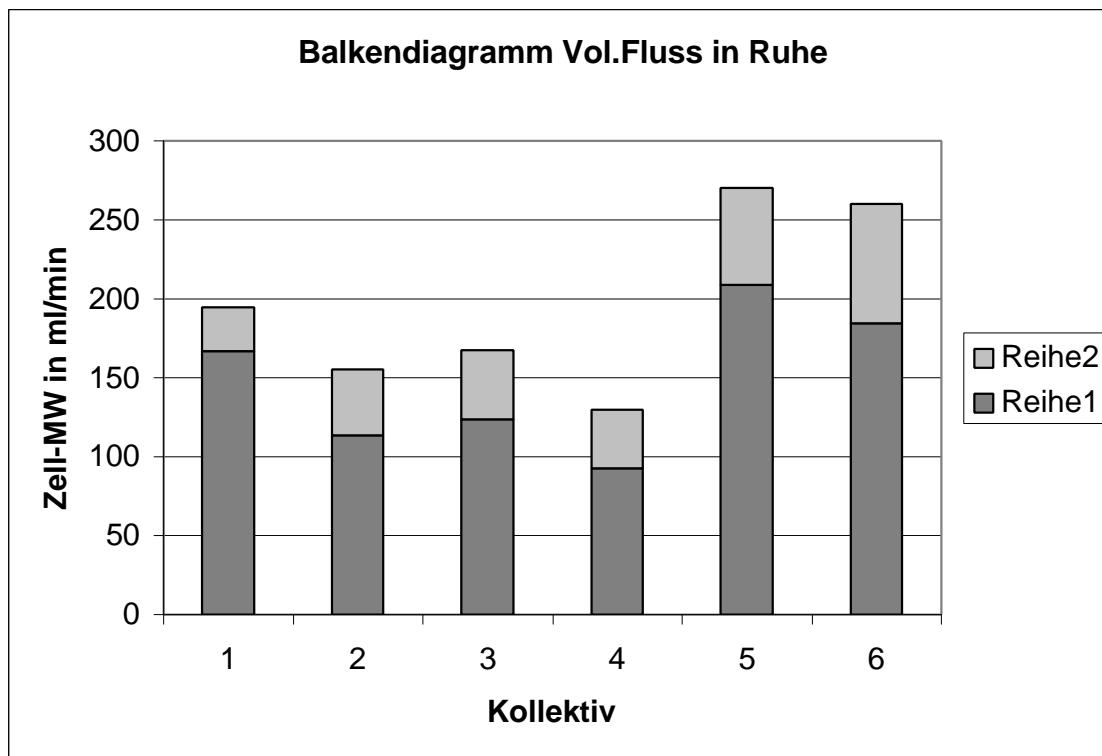
In der Betrachtung der Flussvolumina in Ruhe zeigten sich auch vereinzelt Unterschiede, wobei anhand der Datenlage keine Kontinuität zu verzeichnen war. Die anscheinend gesunden Probanden wiesen im Durchschnitt ein Blutflussvolumen von 136,54 ml/min  $\pm$  44,56 ml/min auf. Bei den

Herztransplantierten lag das mittlere Flussvolumen bei 119, 25 ml/min  $\pm$ 43,88 ml/min und im Kollektiv der Patienten mit Atherosklerose bei 198,64 ml/min  $\pm$ 68,14 ml/min. Da in der eingehenden Untersuchung geschlechtsspezifische Unterschiede aufgezeigt wurden, muss auch hier getrennt nach Geschlecht analysiert werden. Die einzelnen Ergebnisse sind in Tabelle 33 abgebildet.

**Tabelle 33:** Gruppierungsinformation für Vol.Fluss in Ruhe

	Häufigkeit	MW	Varianz	Std.abw.	Std.fehler
Gesund, total	81	136,54	1985,862	44,56	4,951
Gesund, m	29	166,74	780,820	27,94	5,189
Gesund, w	46	113,42	1734,760	41,65	6,141
Transplant., total	40	119,25	1925,055	43,88	6,937
Transplant., m	34	123,90	1918,489	43,80	7,512
Transplant., w	6	92,89	1372,529	37,05	15,125
PAVK, total	55	198,64	4642,692	68,14	9,188
PAVK, m	32	208,86	3740,313	61,16	10,811
PAVK, w	23	184,41	5761,838	75,91	15,282

Die geschlechtsspezifischen Merkmale der Ruheflussvolumina werden in folgendem Balkendiagramm dargestellt.



**Abb. 11:** Ruhefluss der A. brachialis getrennt nach Geschlecht

Legende:

Reihe 1 = Mittelwert

Reihe 2 = Std.abw.

Balken 1= Gesund, m

Balken 2= Gesund, w

Balken 3= Transplant., m

Balken 4= Transplant., w

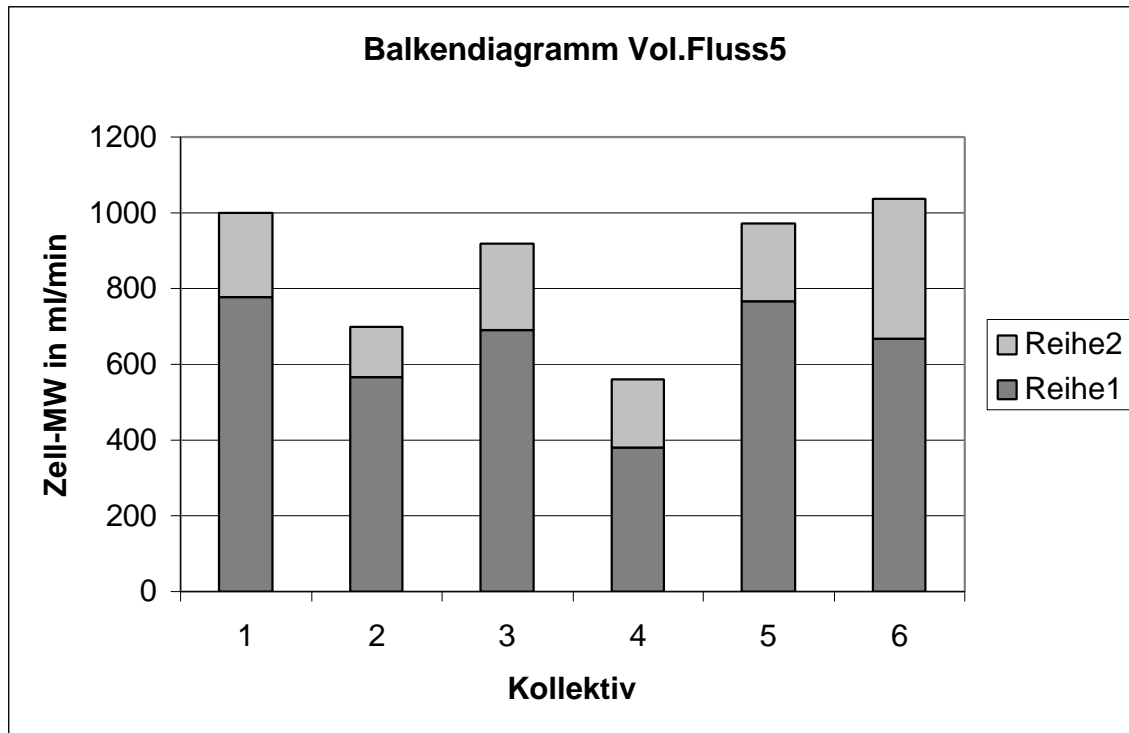
Balken 5= PAVK, m

Balken 6= PAVK, w

Es zeigten sich hier deutlich erhöhte Blutflussvolumina der Patientengruppe mit Atherosklerose, so dass im Vergleich zu Gesunden und Transplantierten Signifikanz besteht. Zwischen Gesunden und Transplantierten zeigten sich mit Ausnahme der Untergruppe der Männer keine Unterschiede.

#### VIII.4.2. Volumenfluss der A. brachialis nach 5 Sekunden reaktiver Hyperämie

Hier ließen sich in allen untersuchten Untergruppen keine Unterschiede mehr ausmachen, wie das Balkendiagramm anschaulich verdeutlicht.



**Abb. 12:** Volumenfluss der A. brachialis nach 5 Sekunden reaktiver Hyperämie getrennt nach Geschlecht

Legende:

Reihe 1 = Mittelwert

Reihe 2 = Std.abw.

Balken 1= Gesund, m

Balken 2= Gesund, w

Balken 3= Transplant., m

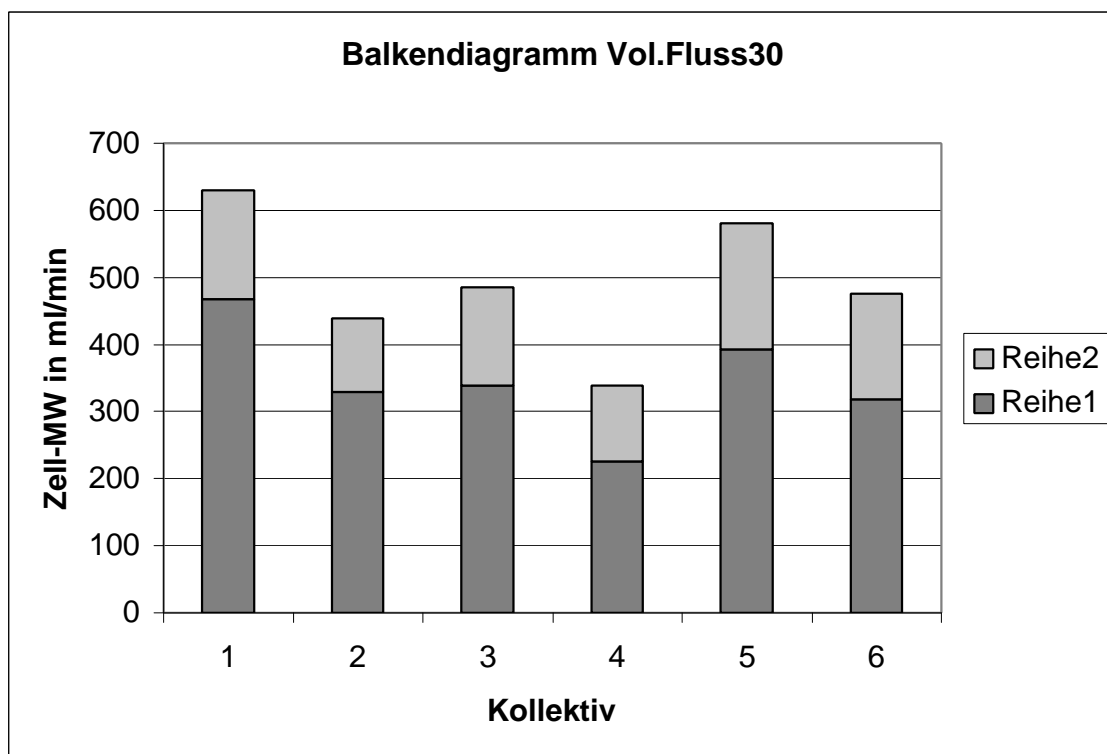
Balken 4= Transplant., w

Balken 5= PAVK, m

Balken 6= PAVK, w

### VIII.4.3. Volumenfluss der A. brachialis nach 30 Sekunden reaktiver Hyperämie

Auch die Darstellung der Blutflussvolumina 30 Sekunden nach öffnen der suprasystolischen Blutsperre wies für alle Untergruppen keine signifikanten Unterschiede auf, wie das entsprechende Balkendiagramm veranschaulicht.



**Abb. 13:** Volumenfluss der A. brachialis nach 30 Sekunden reaktiver Hyperämie getrennt nach Geschlecht

Legende:

Reihe 1 = Mittelwert

Reihe 2 = Std.abw.

Balken 1= Gesund, m

Balken 2= Gesund, w

Balken 3= Transplant., m

Balken 4= Transplant., w

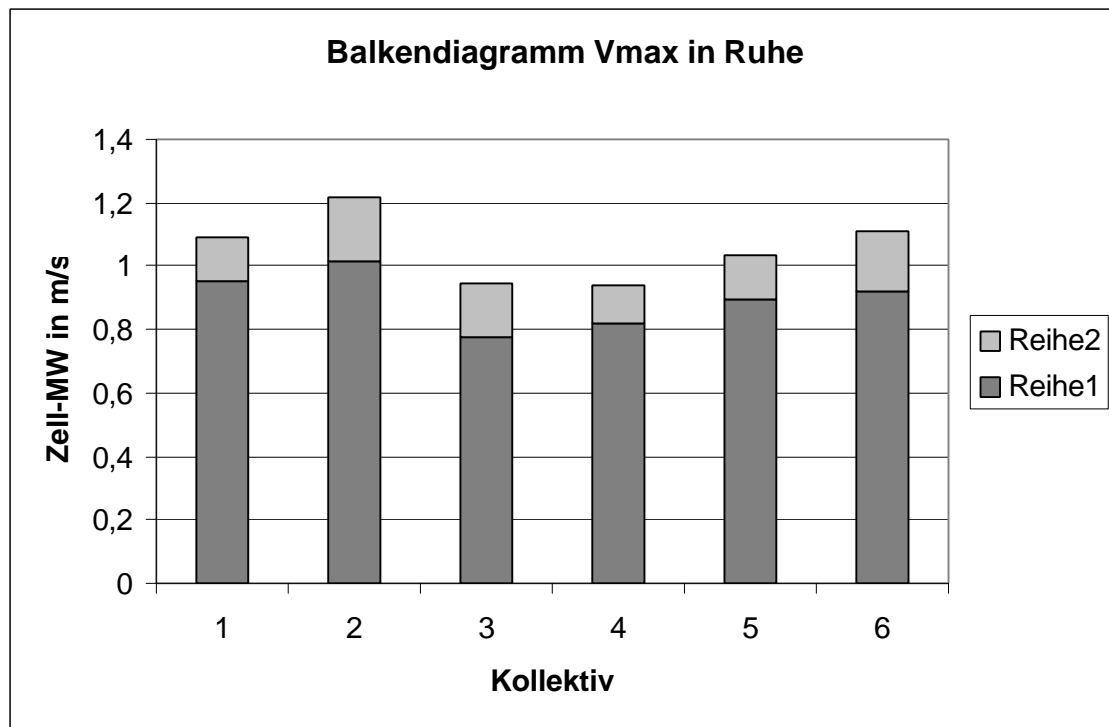
Balken 5= PAVK, m

Balken 6= PAVK, w

## VIII.5. Maximale Flussgeschwindigkeit Vmax

### VIII.5.1. Vmax unter Ruhebedingungen

Der Vergleich der Einzelmessungen untereinander weist mit Ausnahme der Untergruppen der Gesunden und Transplantierten Männer keine signifikanten Unterschiede auf. Es zeigte sich bei den Herztransplantierten lediglich in allen Untergruppen die niedrigste Flussgeschwindigkeit, wie das Balkendiagramm verdeutlicht.



**Abb. 14:** Maximale Flussgeschwindigkeit unter Ruhebedingungen

Legende:

Reihe 1 = Mittelwert

Reihe 2 = Std.abw.

Balken 1= Gesund, m

Balken 2= Gesund, w

Balken 3= Transplant., m

Balken 4= Transplant., w

Balken 5= PAVK, m

Balken 6= PAVK, w

### **VIII.5.2. Vmax nach 5 und 30 Sekunden reaktiver Hyperämie**

Die Verlaufsdaten der maximalen Flussgeschwindigkeit während der reaktiven Hyperämie wiesen im Vergleich der einzelnen Untergruppen keine Unterschiede auf, mit Ausnahme der Gesamtpopulation Gesunder und Transplantierte nach 30 Sekunden reaktiver Hyperämie, wobei dieses Kollektiv auch schon in Ruhe auffiel.

## **IX. DISKUSSION**

### **IX.1. Makrozirkulation bei anscheinend Gesunden**

#### **IX.1.1. Physikalische Grundlagen**

Betrachtet man das Gefäßsystem des Menschen als geschlossenes System, so lässt sich in Analogie zum Ohm'schen Gesetz der Widerstand R in Beziehung zur Stromstärke Q setzen (ERNST, 1988). Somit ergibt sich:

$$(I): R = \Delta P / Q \text{ bzw. } Q = \Delta P / R$$

mit  $\Delta P$  als der wirksamen Druckdifferenz.

Die Stromstärke Q entspricht in einem Blutgefäß dem Radius r und der Länge l durch das Hagen-Poiseuille'sche Gesetz definiert, welches näherungsweise für den Kreislauf zur Anwendung kommt (BURTON, 1965). Es lässt sich demnach ableiten:

$$(II): Q = (\Delta P \pi r^4) / (l \eta \nu)$$



mit  $\eta$  als Viskosität des Gefäßinhaltes. Nach Umstellung lässt sich somit folgendes Verhältnis bilden:

$$(III): \Delta P / R = (\Delta P \cdot \pi r^4) / (l \cdot 8 \eta) \quad \text{oder}$$

$$(IV): R = (8 \eta l) / (\pi r^4)$$

wobei die indirekte Proportionalität der Stromstärke und des Widerstandes gegenüber dem Gefäßradius in der 4. Potenz auffällt. Hieraus wird die Dominanz des Gefäßradius bzw. der Änderung des Gefäßradius bei der Regulation der Durchblutung und des Druckes im Rahmen von lokalen und übergeordneten Kreislaufumstellungen verdeutlicht. (SCHMIDT-THEWS, 1987)

Die Kenntnis dieser physikalischen Grundlagen ist Voraussetzung zur Diskussion der vorliegenden Untersuchungsergebnisse.

### **IX.1.2. Durchmesser der A. brachialis unter Ruhebedingungen anscheinend gesunder Probanden**

Der Durchmesser der A. brachialis unter Ruhebedingungen wurde im Gesamtkollektiv der  $n=81$  anscheinend gesunder Probanden mit  $3,88 \text{ mm} \pm 0,52 \text{ mm}$  ermittelt. Im Vergleich zu anderen Arbeiten fanden sich teilweise Abweichungen von diesem Wert. So bestimmten LAURENT et al. (1990) den Ruhedurchmesser der A. brachialis bei normotensiven Freiwilligen mit  $4,45 \text{ mm} \pm 0,62 \text{ mm}$ , während PERRET et al. (1988)  $2,58 \text{ mm} \pm 0,12 \text{ mm}$  als Ruhedurchmesser erhielten. Bei diesen Studien lagen jedoch relativ kleine Probandenzahlen ( $n=9-15$ ) zugrunde. In einer Arbeit von SCHÄFER (1988) wurde bei  $n=98$  ein mittlerer Ruhedurchmesser von  $3,83 \text{ mm} \pm 0,70 \text{ mm}$  ermittelt, wobei schon hier auf die auch in der vorliegenden Arbeit nachgewiesenen Geschlechtsunterschiede verwiesen wurde. So ermittelten wir bei  $n=29$  anscheinend gesunden Männern einen mittleren Durchmesser von  $4,36 \text{ mm} \pm 0,42 \text{ mm}$  im Vergleich zu  $n=46$  Frauen mit  $3,56 \text{ mm} \pm 0,29 \text{ mm}$ ,

woraus sich ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,0001$ ) ergibt. Ursächlich beruht diese Differenz auf unterschiedlichen anatomischen und physiologischen Gegebenheiten der beiden Geschlechter.

Keinen signifikanten Unterschied fanden wir in Bezug auf das Lebensalter. Auch LEVENSON (1987) und SCHÄFER (1988) konnten bei anscheinend gesunden Probanden keine signifikante Altersabhängigkeit nachweisen. Es besteht zwar aufgrund eines Bestimmtheitsmaßes von 6,6% ein signifikanter Einfluss des Alters auf den Ruhedurchmesser der A. brachialis, weitere Einflussgrößen werden jedoch diskutiert (SCHÄFER, 1988).

Ferner ergaben die Untersuchungen für den Bereich des systolischen Blutdruckes zwischen 100 und 180 mmHg keinen signifikanten Einfluss.

### **IX.1.3. Flussinduzierte Dilatation der A. brachialis während reaktiver Hyperämie**

Im Rahmen der suprasystolischen Blutsperre kommt es durch Wegfall des vom Herzen aufgebauten intravasalen Drucks zu einer Verminderung des Gefäßdurchmessers infolge Anpassung des Gefäßinnendruckes an den Gewebedruck. Zudem wurde in mehreren Arbeiten ein blutflussabhängiger Mechanismus der Vasokonstriktion beobachtet (SCHÄFER, 1988). Dieser letztgenannte Mechanismus führt nach Öffnen des Staus zu einer deutlichen Zunahme der Fließgeschwindigkeit des Blutes und damit zu einer Vasodilatation.

Eine erste Beschreibung der reaktiven Hyperämie stammt von ROY und BROWN (1979-1980), die eine Anhäufung vasodilatatorischer Metabolite dafür verantwortlich machten (SCHÄFER, 1988). Eine Abhängigkeit der Ausprägung und Dauer der reaktiven Hyperämie von der Ischämiezeit sprechen für diese sogenannte metabolische Hypothese. Zudem konnten im Venenblut bei Abnahme während der reaktiven Hyperämie vasodilatierende Eigenschaften nachgewiesen werden (HADDY und SCOTT, 1971).

BAYLISS (1902) favorisierte die myogene Hypothese, nach der die hyperämische Antwort aus einem Abfall des intravasalen Druckes während

der Stauphase resultiert. Weitere Argumente, die für eine myogene Hypothese der reaktiven Hyperämie sprechen, sind das Auftreten einer reaktiven Hyperämie nach einem nur 3 Sekunden dauernden Stau (diese Zeit ist für die Akkumulation vasodilatatorischer Metabolite zu kurz – KONRADI und LEVMOV, 1970) sowie eine deutliche Reduktion des Ausmaßes der reaktiven Hyperämie, wenn während der Stauphase der intravasale Druck konstant gehalten wird (HADDY und SCOTT, 1964) (SCHÄFER, 1988).

SHEPHERD (1979) sieht nach einer vorübergehenden Unterbrechung der Durchblutung in einer Gefäßstrecke die Abnahme des Gefäßtonus als wahrscheinliches Ergebnis der Wirkung chemischer Veränderungen in ischämischem Gewebe zusammen mit dem Verlust des myogenen Tonus als Folge der Druckabnahme distal der Verschlussstelle.

Für die lokale Reaktion der betreffenden Gewebe spricht ferner, dass eine reaktive Hyperämie auch nach chronischer somatischer und sympathischer Denervierung nach Verabfolgung von Atropin (SHEPHERD, 1979) und ausschließlich am ipsilateralen Arm auftritt, während am kontralateralen Arm keine Veränderungen der Gefäßdurchmesser nachzuweisen waren (PERRET et al., 1988).

Als dritter Mechanismus der Vasodilatation während der reaktiven Hyperämie wird eine Abhängigkeit von der Blutflussgeschwindigkeit diskutiert. LAURENT et al. (1990) erbrachten den Nachweis, dass die Vasodilatation der A. brachialis durch einen von der Fließgeschwindigkeit des Blutes abhängigen Mechanismus bedingt ist. Eine Erhöhung des lokalen Blutflusses führt über die Verursachung erhöhter Reibungskräfte an der Endotheloberfläche zu einer Stimulation der NO-Freisetzung und damit zu einer reaktiven Gefäßerweiterung (SMIESKO et al., 1983; POHL et al., 1986; RUBANY et al., 1986; LÜSCHER et al., 1987).

Aufgrund der von FURCHGOTT und ZAWADSKI (1980) postulierten Zusammenhänge der Rolle des Endothels für die Regulation des Gefäßtonus über die Vermittlersubstanz NO scheint erklärbar, dass unmittelbar nach dem Lösen des suprasystolischen Staues eine Vasodilatation durch lokale metabolische Faktoren in Verbindung mit einem Verlust des myogenen Tonus

hervorgerufen wird. Durch die dabei deutlich zunehmende Fließgeschwindigkeit des Blutes werden am intakten Endothel verstärkt über erhöhte Scherkräfte vasodilatatorische Transmitter wie NO freigesetzt, die ihrerseits eine entsprechende Erweiterung der Gefäßdiameter zur Folge haben. Infolge der Abhängigkeit der prä- und postischämischen Diameter vom Geschlecht erscheint eine Berechnung der FMD (Flow mediated Dilatation) in Prozent, wie SCHRÖDER et al. dies 1999 publizierten sinnvoll und lassen somit unabhängig vom Geschlecht Aussagen über die endotheliale Dysfunktion zu.

## **IX.2. Makrozirkulation bei Patienten mit gesicherter Atherosklerose**

Die eingeschränkte Dilatation der A. brachialis während reaktiver Hyperämie ist als frühzeitiger Marker der arteriosklerotischen Veränderungen, wie sie bei einer KHK, einer PAVK und einer Stenose der extrakraniell hirnversorgenden Arterien vorliegt, nachgewiesen. In den Arbeiten von MANNION et al. (1998) und SCHRÖDER et al. (1999) konnte eine Abhängigkeit der endothelialen Dysfunktion von der Schwere der Ausprägung der Atherosklerose eindrucksvoll nachgewiesen werden. Zugrunde liegt eine eingeschränkte Fähigkeit des geschädigten Endothels zur Freisetzung von NO. Diese Erkenntnisse konnten in der vorliegenden Arbeit untermauert werden. Die ermittelten Durchmesser der A. brachialis unter Ruhebedingungen wiesen im Mittel einen signifikant höheren Wert für das Gesamtkollektiv der arteriosklerotischen Patienten von  $4,87 \text{ mm} \pm 0,64 \text{ mm}$  gegenüber den Gesunden mit  $3,88 \text{ mm} \pm 0,52 \text{ mm}$  auf. Während des Staus zeigte sich eine Verminderung des Diameters wie oben beschrieben. Während der reaktiven Hyperämie konnte keine Gefäßdilatation der A. brachialis nachgewiesen werden ( $4,87 \text{ mm} \pm 0,64 \text{ mm}$  vs.  $3,12 \text{ mm} \pm 2,83 \text{ mm}$ ) nachgewiesen werden, was die Annahme einer erheblich eingeschränkten Gefäßreagibilität stützt. Auch Arbeiten von SAFAR et al. (1981), SIMON et al. (1985) und LAURENT et al. (1988) bestätigen einen tendenziell größeren Durchmesser der A. brachialis unter Ruhebedingungen. Als Ursache werden infolge der

atherogenen Risikofaktoren degenerative strukturelle Veränderungen der großen Arterien (SIMON et al., 1985) postuliert. Klinisch-experimentelle Daten belegen, dass die endothelbedingte Relaxation der großen Arterien beeinträchtigt ist (FREIMAN et al., 1986; PANZA et al., 1990). Als zentralem Vermittler wird auch hier dem NO größte Bedeutung zugeschrieben, wobei die Verminderung der Freisetzung von endothelialen Relaxationsfaktoren eine vermehrte Produktion endothelialer Kontraktionsfaktoren gegenübersteht. Die Folge ist die durch eine Mediahypertrophie bedingte verminderte Ansprechbarkeit der Gefäßwand auf NO (LÜSCHER et al., 1987). Ähnliche Beobachtungen im Bereich der Mikrozirkulation wurden von SPITZER et al. (1990) berichtet. Er konnte funktionelle und strukturelle Störungen der Mikrostrombahn mit dem Stadium des Fundus hypertonicus in Beziehung setzen, wobei anfangs die funktionellen, später immer ausgeprägter die strukturellen Veränderungen vorherrschen.

### **IX.3. Makrozirkulation bei herz- und lungentransplantierten Patienten**

In Anlehnung an die unter IX.2. aufgeführten Kriterien wiesen auch die herz- und lungentransplantierten Patienten im Vergleich zu anscheinend gesunden Probanden einen größeren Durchmesser der A. brachialis unter Ruhebedingungen auf. In den Untersuchungen an n=40 Herztransplantierten konnte ein mittlerer Diameter von  $4,29 \text{ mm} \pm 0,64 \text{ mm}$  im Vergleich zu  $3,88 \text{ mm} \pm 0,52 \text{ mm}$  bei n=81 Gefäßgesunden ermittelt werden. Bemerkenswert ist, dass lediglich bei n=3 Patienten eine arteriosklerotische Erkrankung letztlich zur Transplantation des Herzens führte, in den anderen Fällen wurde eine toxische oder entzündliche Genese postuliert. Während der reaktiven Hyperämie konnte im Vergleich zu Gesunden für das Gesamtkollektiv und die Untergruppe der Männer eine signifikant eingeschränkte Gefäßdilatation 30 Sekunden nach Öffnen des Staus belegt werden. Bei der Untergruppe der Frauen fanden sich lediglich tendenzielle Unterschiede, wobei dies möglicherweise durch die geringe Menge der untersuchten weiblichen Herztransplantierten bedingt ist. Somit ließ sich auch bei herztransplantierten

Patienten mit und ohne Transplantatvaskulopathie eine NO-bedingte endotheliale Dysfunktion sichern. Als Nebebefund fiel subjektiv eine in Abhängigkeit vom Schweregrad der Transplantatvaskulopathie gehäuft auftretende Mediasklerose vom Typ Mönckeberg auf, welche Ausdruck der fortgeschrittenen strukturellen Veränderungen an großen Gefäßen ist. Inwiefern die immunsupprimierende Therapie der Transplantierten als Ursache dieser Veränderungen in Frage kommt, muss offen bleiben, da hierzu natürlich keine Patientengruppe ohne Immunsuppression valuiert werden kann. Auch aus dem Bereich tierexperimenteller Untersuchungen liegen leider zu dieser Fragestellung bisher keine Erkenntnisse vor.

## **X. SCHLUSSFOLGERUNG**

### **X.1. Definition: Endotheliale Dysfunktion**

Das Endothel synthetisiert Vasodilatoren und Vasokonstriktoren, Wachstumsfaktoren und gerinnungsaktive Substanzen. Diese Faktoren werden in auto- bzw. parakriner Weise freigesetzt. Eine Störung dieser endothelialen Funktion wird als Schlüsselergebnis in der Entwicklung der Arteriosklerose angesehen. Neuere klinische Untersuchungsansätze deuten darauf hin, dass die endotheliale Dysfunktion auch therapeutisch rückführbar ist. Daher kommt einer gestörten endothelialen Funktion eine erhebliche diagnostische und vermutlich auch prognostische bzw. therapeutische Bedeutung zu. Störungen der Endothelfunktion werden unter dem Oberbegriff der endothelialen Dysfunktion zusammengefasst. Der Begriff der endothelialen Dysfunktion wird häufig zur Beschreibung von vaskulären Funktionsstörungen verwendet, bei denen der endotheliale NO-(L-Arginin-Stickstoffmonoxid-) Stoffwechsel betroffen ist (HARRISON, 1997).

## **X.2. Endotheliale Dysfunktion als Frühindikator einer beginnenden Arteriosklerose**

Die endotheliale Dysfunktion als frühen Indikator einer beginnenden Arteriosklerose zu etablieren, setzt voraus, dass diese Gefäßveränderungen in Abhängigkeit vom Lebensalter, also auch bereits bei jungen Erwachsenen oder Kindern nachgewiesen werden können. Die Arbeitsgruppe um CELERMAJER belegte bereits in den 90er Jahren eine signifikante Abhängigkeit der Endothelfunktion vom Lebensalter. Zu erwarten wäre nun eine Verschlechterung der Endothelfunktion vor der altersbedingten Abnahme. Erste Hinweise für die Richtigkeit dieser Hypothese kamen ebenfalls aus der Gruppe um CELERMAJER, die Störungen der Endothelfunktion bereits bei Jugendlichen bzw. Kindern im Alter von 8 bis 16 Jahren mit familiärer Hypercholesterinämie nachweisen konnten.

## **X.3. Prognostische Bedeutung der endothelialen Dysfunktion**

Neuere Studien belegen in zunehmendem Maße die Reversibilität der endothelialen Dysfunktion und gleichzeitige signifikante Abnahme kardialer Ereignisse. So konnten in einer Studie an 73 Patienten mit Thoraxschmerzen mittels nicht-invasiver Messung der flussinduzierten Vasodilatation der A. brachialis (FMD) eine Abhängigkeit kardiovaskulärer Ereignisse vom Grad der endothelialen Dysfunktion nachweisen. In der Nachbeobachtungsphase von im Mittel 5 Jahren erlitt die Gruppe mit gestörter FMD signifikant häufiger kardiovaskuläre Ereignisse (50% vs. 15%,  $p=0,002$ ). Ebenso war die Rate stationärer Krankenhausaufenthalte signifikant höher ( $p=0,025$ ). Der negativ prädiktive Wert für kardiale Ereignisse lag in dieser Studie bei 85% (NEUNTEUFEL et al., 2000).

Diese Ergebnisse sind mittlerweile durch weitere große Studien bestätigt. Die endotheliale Dysfunktion scheint jedoch auch als prognostischer Surrogatparameter für Risikointerventionsstudien von Bedeutung zu sein. So konnte zum Beispiel an 400 postmenopausalen hypertensiven Frauen gezeigt

werden, dass im Rahmen der durchgeführten antihypertensiven Intervention eine gleichzeitige Verbesserung der peripheren Endothelfunktion eine zusätzlich günstigere Prognose mit sich bringt (MODENA et al., 2002).

#### **X.4. Grenzen und Ausblicke**

Die diagnostische und prognostische Bedeutung der endothelialen Dysfunktion als eigenständigem Risikofaktor erscheint anhand der aktuellen Studienlage als sehr wahrscheinlich. Der Erfassung der Endothelfunktion mittels Messung der flussinduzierten Vasodilatation der A. brachialis könnte somit bei der gezielten Identifikation kardiovaskulärer Risikokollektive eine entsprechende Bedeutung zukommen.

Von Vorteil ist die Nichtinvasivität und damit beliebige Wiederholbarkeit. Als das komplikationsärmste Verfahren ist ein Einsatz auch bei Kindern und Jugendlichen sowie jungen Erwachsenen problemlos möglich.

Allerdings ergeben sich auch Einschränkungen für den Einsatz in der täglichen Routine. Die Untersuchung erfordert auch bei scheinbarer Einfachheit des Untersuchungsaufbaus und –ablaufes einen Zeitaufwand von ca. 30 Minuten. Ferner ist neben der Erfahrung des Untersuchers ein noch höherer Standardisierungsgrad des Untersuchungsprotokolls und der Untersuchungsbedingungen anzustreben, um die intraindividuellen Schwankungen möglichst gering zu halten. So wird sich dieses Verfahren mit anderen Tests messen lassen müssen. Hier sind vor allem kostengünstige, untersucherunabhängige und gut standardisierte Laboruntersuchungen zu nennen (BALLETSCHOFER et al., 2003).

#### **X.5. Therapeutische Möglichkeiten**

Eine Verbesserung der vasomotorischen Endothelfunktion lässt sich durch häufiges Herbeiführen des physiologischsten Stimulus, nämlich der Flusssteigerung durch körperliche Aktivität, erzielen (HAMBRECHT et al., 2000).



Zweitwichtigstes Ziel in der Änderung der Lebensgewohnheiten ist das Beenden des inhalierenden Rauchens sowie die adäquate Einstellung aller „anerkannten“ atherogenen Risikofaktoren.

Pharmakologische Ansatzpunkte basieren zum Einen auf dem Versuch, die Balance zwischen vasodilatierenden-antiproliferativen und vasokonstringierenden-proliferativen Faktoren wiederherzustellen.

Andererseits ist die Reduktion der physiologischen NO-Gegenspieler, insbesondere Angiotensin und Endothelin, ein attraktives Konzept, um ein proatherogenes, aktiviertes Endothel in den ursprünglich vaskuloprotektiven Zustand zurückzusetzen. Entsprechend liegen vielversprechende experimentelle und erste Daten am Menschen zur Reversibilität einer endothelialen Dysfunktion für ACE-Hemmer, Antioxidantien, L-Arginin und ET-Antagonisten vor (LEVINE et al., 1996; MANCINI et al., 1996; BARTON et al., 1998; LERMAN et al., 1998; WEVER et al., 1998). Zudem konnte im speziellen Fall der herztransplantierten Patienten bei einer Untersuchungsgruppe n=8 und einer entsprechenden Indikation eine verbesserte Mikrozirkulation mittels HELP-Apharese nachgewiesen werden. Inwiefern diese spezielle Therapie, insbesondere die chronische Apharesebehandlung zur weiteren Verbesserung der Mikrozirkulation und Beeinflussung der endothelialen Dysfunktion beiträgt, bleibt abzuwarten (PARK et al., 2002).

## **XI. LITERATUR**

1. Arbeille Ph, Lapierre L, Pourcelot L (1984) L`echotomographie et l`analyse spectrale du signal Doppler dans le bilan des lesions carotidiennes. J-Malad-vasc
2. Balletshofer BM, Rittig K, Enderle DF, Volk A, Maerker F, Jakob S, Matthaei S, Rett K, Häring HU (2000) Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association to insulin resistance. Circulation 101:1780-1784
3. Balletshofer BM, Rittig K, Stock J, Häring HU (2003) Indicators of Incipient Atherosclerosis: Demonstration of Endothelial Dysfunction with High-Resolution Ultrasound. Uschall-Med 24:153-161
4. Barber FE, Baker DW, Nation AWC, Srandness DE, Reid JM (1974) Ultrasonic duplex echo-Doppler-scanner. IEEE-Trans-biomed-Engng 21:109-113
5. Barton M, Haudenschild CC, d'Uscio LV, Shaw S, Münter K, Lüscher TF (1998) Endothelin ET-A-receptor blockade restores NO-mediated endothelial function and inhibits atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. Proc-Natl-Acad-Sci USA 95:14367-14372
6. Bassenge E, Busse R (1988) Endothelial modulation of coronary tone. Prog Cardiovasc Dis. 5:349-380
7. Bassenge E, Heusch G (1990) Endothelial and neuro-humoral control of coronary blood flow in health and disease. Rev Physiol Biochem Pharmacol. 116:79-165
8. Bayliss WM (1902) On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. J-Physiol London 28:220-231
9. Bedienungsanleitung Ultraschallsystem Acuson Aspen (1997)
10. Berg B, Solberg HE, Wilson JE, Tryding N (1981) „Practical experience in the selection and preparation of reference individuals: empirical testing of the provisional scandinavian recommendations.“ In

Deference values in laboratory medicine. Gräsbeck R., Alström T. (eds.). John Wiley and sons. Chichester

11. Berry KL, Skyrme-Jones RA, Meredith IT (2000) Occlusion cuff position is an important determinant of the time course and magnitude of human brachial artery flow-mediate dilation. Clin-Sci (Lond) 99(4):261-267
12. Blackshear WM, Phillips DJ, Thiel BL, Hirsch JH, Chikos PM, Marinelli MR, Ward KJ, Strandness DE (1979) Detection of carotid occlusive disease by ultrasonic imaging and pulsed Doppler spectrum analysis. Surgery 86:698-706
13. Burton AC (1965) Physiology and biophysics of the circulation. Year Book Med-Publ-Chicago 50-57
14. Carpentier P, Franco A (1983) Atlas der Kapillaroskopie. Deutsche Abbott GmbH
15. Celermajer DS (1997) Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? JACC 30:325-333
16. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, Robinson J, Mc Credie R, Donald A, Deanfield JF (1996) Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. N-Engl-J-Med 334:150-154
17. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE (1994) Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. J-Am-Coll-Cardiol 24:1468-1474
18. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID (1992) Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk for atherosclerosis. Lancet 340:1111-5
19. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Deanfield JE (1994) Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. JACC 24:471-476

20. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R, Herrington D, Vallance P (2002) Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J-Am-Coll-Cardiol* 39(2):257-265
21. Drexler H, Landmesser U (2000) Endothelfunktion bei kardiovaskulären Erkrankungen. UNI-MED Verlag Bremen 14
22. Eden A (1986) The beginnings of Doppler. In Aaslid, R.: *Transcranial Doppler Sonography*. Springer-Verlag
23. Enderle MD, Balletshofer B, Schmülling RM, Häring HU, Pfohl M (1998) Early detection of atherosclerosis in type 2 diabetic patients using high resolution ultrasound. *Ultraschall in Med* 19:16-21
24. Enderle MD, Benda N, Schmülling RM, Häring HU, Pfohl M (1998) Preserved endothelial function compared with healthy subjects in IDDM patients but not in NIDDM patients. *Diabetes Care* 21:271-277
25. Enderle MD, Pfohl M, Kellermann N, Häring HU, Hoffmeister HM (1998) In smokers endothelial dysfunction precedes alterations in coagulation and fibrinolysis. *Europ-Heart-J*
26. Enderle MD, Schröder S, Ossen R, Meisner C, Baumbach A, Häring HU, Karsch KR, Pfohl M (1998) A comparison of peripheral endothelial dysfunction and intima media thickness in patients with suspected coronary artery disease. *Heart* 80:349-354
27. Ernst E (1988) Blut-Rheologie bei essentieller Hypertonie. Eine Übersicht. In Heilmann L, Ehrly AM (eds.) *Hämorheologie und operative Medizin* MWP-Verlag München
28. Feelisch M, te Poel M, Zamora R, Deussen A, Moncada S (1994) Understanding the controversy over the identity of ERDF. *Nature* 368:62-65

29. Freiman PC, Mitchell GG, Heistad DD, Armstrong ML, Harrison DG (1986) Atherosclerosis impairs endothelium-dependent vascular relaxation to acetylcholine and thrombin in primates. *Circ-Res.* 58:783-789
30. Furchgott RF (1983) Role of endothelium in response of vascular smooth muscle. *Circ Res.* 53:557-573
31. Furchgott RF, Jothianandan D, Kahn MT (1987) Comparison of endothelium-dependent relaxation and nitric oxide-induced relaxation in rabbit aorta. *Fed. Proc.* 46, 396A
32. Furchgott RF, Zawadsky JV (1980) The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288:373-376
33. Furchgott RF, Vanhoutte PM (1989) Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J.* 3:2007-2018
34. Haddy FJ, Scott JB (1964) Effects of the flow rate, venous pressure, metabolites and oxygen upon resistance to blood flow through the hind limb. *Circ-Res.* (Suppl. I) 14:49-59
35. Haddy FJ, Scott JB (1971) Bioassay and other evidence for participation of chemical factors in local regulation of blood flow. *Circ-Res.* (Suppl. I) 28:86-92
36. Hambrecht R, Wolff A, Gielen S et al. Effects of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *New Engl J Med.* 2000;342:454-460
37. Hennerici M (1983) Nicht-invasive Diagnostik des Frühstadiums arteriosklerotischer Karotisprozesse mit dem Duplexsystem. *Vasa* 12:228-232
38. Hennerici M, Freund HJ (1984) Efficacy of CW-Doppler and duplex system examinations for the evaluation of extracranial carotid disease. *J-clin-Ultrasound* 12:155-161
39. Jensen-Urstad K, Johansson J, Jensen-Urstad M (1997) Vascular function correlates with risk factors for cardiovascular disease in a healthy population of 35-year-old subjects. *J-Int-Med* 241:507-513

40. Jung F, Kiewewetter H, Roggenkamp HG, Nüttgens HP, Ringelstein EB, Gerhards M, Kotitschke G, Wenzel E, Zeller H (1986) Bestimmung der Referenzbereiche rheologischer Parameter: Studie an 653 zufällig ausgewählten Probanden im Kreis Aachen. *Klin-Wschr* 64:375-381
41. Jung F, Mrowietz C, Labarrere C, Schüler S, Park JW (2001) Primary Cutaneous Mikroangiopathy in Heart Recipients. *Microvasc-Res.* 62:154-163
42. Jung F, Wappler M, Nüttgens HP, Kiewewetter H, Wolf S, Müller G (1987) Zur Methodik der Videokapillarmikroskopie: Bestimmung geometrischer und dynamischer Größen. *Biomed-Tech* 32:204-213
43. Jung F, Kiewewetter H, Mrowietz C, Leipnitz G, Braun B, Wappler M, Scheffler P, Wenzel E (1987) Hemorrheological, micro- and macrocirculatory effects of naftidrofuryll in an acute study: a randomized, placebo-controlled, double-blind individual comparison. *Int-J-Pharmacol-Ther-Toxicol* 25:507-514
44. Konradi GP, Levmov VA (1970) Dependence of reactive hyperemia intensity on the occlusion duration in skeletal muscle. *Fiziol.Zh-USSR-im I.M. Sechenova* 56:366-374
45. Kreyszig E (1979) Statistische Methoden und ihre Anwendung. Vandenhoeck und Ruprecht, Göttingen
46. Laurent S, Juillerat L, London GM, Nussberger J, Brunner H, Safar ME (1988) Increased response of brachial artery diameter to norepinephrine in hypertensive patients. *Am-J-Physiol (Heart Circ. Physiol.* 24) 255:H36-H43
47. Laurent S, Lacolley P, Brunel P, Laloux B, Pannier B, Safar ME (1990) Flow-dependent vasodilation of brachial artery in essential hypertension. *Am-J-Physiol.* 258:H1004-H1011
48. Lerman A, Burnett JC Jr, Higano ST, et al. (1998) Long-term L-arginine supplementation improves small-vessel coronary endothelial function in humans. *Circulation.* 97:2123-2128

49. Levenson J, Simon A, Pithois-Merli I (1987) Brachial arterial changes in response to wrist occlusion in normotensive and hypertensive men. *Am-J-Physiol (Heart-Circ-Physiol)* 22: 253:H217-H224
50. Levine GN, Frei B, Koulouris SN, Gerhard MD, Keaney FJ, Vita JA (1996) Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circ.* 93:1107-1113
51. Lüscher TF (1993) Mack Forster Award lecture: The endothelium as a target and mediator of cardiovascular disease. *Eur-J-Clin-Invest* 23:670-685
52. Lüscher TF, Raij L, Vanhoutte PM (1987) Endothelium-dependent vascular responses in normotensive and hypertensive Dahl rats. *Hypertension Dallas* 9:157-163
53. Mancini GB, Henry GC, Macaya C (1996) Angiotensine converting enzyme inhibition with quinapril endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND study. *Circ.* 94:258-265
54. Mannion TC, Vita JA, Keaney JF Jr., Benjamin EJ, Hunter L, Polak JF (1998) Non-invasive assessment of brachial artery endothelial vasomotor function: the effect of cuff position on level of discomfort and vasomotor responses. *Vasc-med.* 3(4):263-267
55. Modena MG, Bonetti L, Coppi F, Bursi F, Rossi R (2002) Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J-Am-Coll-Cardiol* 40(3):505-510
56. Neuerburg-Heusler D, Hennerici M et al. (1995) Gefäßdiagnostik mit Ultraschall, Doppler- und farbkodierte Duplexsonographie der großen Körperarterien und -venen, Kompendium und Atlas. Thieme-Verlag

57. Neunteufel T, Heher S, Katzenschlager R, Wolfl G, Kostner K, Maurer G et al. (2000) Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. *Am-J-Cardiol* 86:207-210
58. Neunteufel T, Katzenschalger R, Hassan A., Klaar U, Schwarzacher S, Glogar D, Bauer P, Weidinger F (1997) Systemic endothelial dysfunction is related to the extent of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 129:111-118
59. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Epstein SF (1990) Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N-Engl-J-Med* 323:22-27
60. Park JW, Mrowietz C, Schöler S, Jung F (2002) Kutane Mikrozirkulation bei herztransplantierten Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie vor, während und nach HELP-Apharese. In Angelkort B, Lawall H (eds.) *Aktuelles aus der klinischen Hämorheologie und Mikrozirkulation*, Pabst Science Publ. 148-154
61. Perret F, Mooser V, Waeber B, Mooser E, Nussberger J, Brunner HR (1988) Post-ischämie dilatation of the radial artery in normotensive volunteers. In Boccalon H (ed.) *Angiologie*, John Libbey Eurotext Paris 25-26
62. Pohl U, Holtz J, Busse R, Bassenge E (1986) Crucial role of endothelium in the vasodilator response to increased flow in vivo. *Hypertension Dallas* 8:37-44
63. Reddy KG, Nair RN, Sheehan HM, Hodgson J (1994) Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. *JACC* 23:833-843
64. Roy CS, Brown JG (1879) The blood pressure and its variation in the arterioles, capillaries and smaller veins. *J-Physiol. London* 2:323-359
65. Rubanyi GM, Romero JC, Vanhoutte PM (1986) Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor. *Am-J-Physiol. (Heart Circ. Physiol. 19)* 250:H1145-H1149
66. Sachs L (1984) *Angewandte Statistik*. Springer-Verlag Berlin



67. Safar, ME, Peronneau PA, Levenson JA, Tuto-Moukouo JA, Simon AC (1981) Pulsed Doppler: diameter, blood flow velocity and volumic flow of the brachial artery. *Circulation* No. 2, 63:393-400
68. Schäfer P (1988) B-Scan-Sonographie: Nicht-invasive Untersuchungen zur Diagnostik funktioneller und struktureller Veränderungen in der Makrostrombahn. Dissertation, Homburg/Saar
69. Scheidt W von, Weiss M (2000) Endotheliale Dysfunktion. *Der-Bay-Int* Nr. 5:20
70. Schroder S, Enderle MD, Meisner C, Baumbach A, Herdeg C, Oberhoff M, Ossen R, Pfohl M, Karsch KR (1999) The ultrasonic measurement of the endothelial function of the brachial artery in suspected coronary heart disease. *Dtsch-Med-Wschr.* 124:886-890
71. Schwarz HP (1990) Präoperative Sonographie. In Strosche, H.; Brinkmann, W. (eds.): Stellenwert der Sonographie in der Chirurgie, TM-Verlag, Hameln 11-18
72. Shepherd JT (1979) Regulation der peripheren Durchblutung beim Menschen. In: Shepherd JT, Vanhoutte PM (eds.): The human cardiovascular systems-facts and concepts. Raven-Press New York
73. Shepherd JT (1964) Reactive hyperemia in human extremities. *Circ Res (Suppl. I)* 14:76-78
74. Simon AC, Levenson J, Bouthier J, Safar ME, Avolio AP (1985) Evidence of early degenerative changes in large arteries in human essential hypertension. 7:675-680
75. Smiesko V, Kozik J, Dolezel S (1983) Role of endothelium in the control of arterial diameter by blood flow. *Blood vessels* 22:247-251
76. Spitzer S, Jung F, Blum C, Kiesewetter H, Weiner S, Wolf S, Jutzler GA, Wenzel E, Reim M (1990) Koinzidenz zwischen hypertensiven Augenhintergrundsveränderungen und Regulationsstörungen der peripheren Mikrozirkulation Teil I-Haut-Klein-Mbl-Augenheilk 196:81-85
77. Strauss AL (1995) Farbduplexsonographie der Arterien und Venen. Springer-Verlag 1ff.

78. Uehata A, Lieberman EH, Gerhard MD, Anderson TJ, Ganz P, Polak JF et al. (1997) Noninvasive assessment of endothelium-dependent flow-mediated dilation of the brachial artery. *Vasc-Med* 2(2):87-92
79. Wever RMF, PharmD ; Thomas F. Lüscher, MD (1998)  
Atherosclerosis and the Two Faces of Endothelial Nitric Oxide Synthase. *Circ.* 97:11108-11112
80. Witzleb E. In: Schmidt RF, Thews G (eds.) *Physiologie des Menschen*, 23. Aufl., Springer-Verlag Berlin 509-510
81. Wolf KJ, Fobbe F et al (1993) *Farbkodierte Duplexsonographie*. Thieme-Verlag Stuttgart *Farbkodierte Duplexsonographie*. Thieme-Verlag Stuttgart 5ff.

## **XII. Danksagung**

Auch wenn die vorliegende Dissertation von mir selbstständig angefertigt wurde, so wäre sie ohne die freundliche Unterstützung der folgenden Personen in der vorliegenden Form nicht möglich gewesen.

Sehr herzlich danken möchte ich Herrn Prof. Dr. Ing. F. Jung nicht nur für die Überlassung des Themas der Dissertation, sondern insbesondere für die stets großzügige Unterstützung und Aufmunterung sowie die Beratung bei der statistischen Bearbeitung und Auswertung der Messungen. Für meine Fragen fand er stets Zeit und war mir geduldiger Ansprechpartner. Leider konnte ich nicht alle Anregungen aufgreifen und umsetzen.

Besonderer Dank gilt auch Herrn PD Dr. med. habil. R. Sternitzky für die Überlassung der Räumlichkeiten und Gerätschaften sowie die fachliche Beratung und Unterstützung auf angiologischem Fachgebiet ebenso wie für die fortwährende, aufmunternde und großzügige Unterstützung, die mir während dieser Jahre der Zusammenarbeit zuteil wurden.

Herrn Dr. med. M. Knaut danke ich stellvertretend dem Kollegenkreis des Herzzentrums Dresden für die Unterstützung bei der Auswahl, Motivation und Überweisung der herz- und lungentransplantierten Patienten, der Einsichtnahme in die Patientenakten bzw. der Datenübermittlung.

Desweiteren danke ich Herrn Dipl.-Ing. C. Mrowiez für die geduldige Erläuterung, Beratung und Hilfe bei der technischen Umsetzung der Versuchsanordnung und der Messung sowie der Messprotokolle.

Auch Herrn Dr. med. S. Spitzer möchte ich für die immer geduldige Beratung und fachliche Kooperation auf internistisch-kardiologischem Fachgebiet danken.

Schließlich möchte ich noch Frau Eleonore Reiche in dankenswerter Weise erwähnen, die mit Geduld und aufmunternder Anregung diese Dissertation Korrektur las.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern für die ausdauernde Motivation, Hilfe und Unterstützung bei alltäglichen Problemen und meinen Kindern für die stets aufgebraachte Geduld und das Verständnis.

Zum Schluss möchte ich mich ganz herzlich bei allen Probanden und Patienten, insbesondere aber bei den herz- und lungentransplantierten Patienten bedanken, ohne deren Bereitschaft diese Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

### **XIII. LEBENSLAUF:**

Name:	Blümel
Vorname:	Thomas
Geb. am:	30.04.1968
Geb. in:	Hennigsdorf bei Berlin
Familienstand:	verheiratet
Kinder:	Franz Blümel, geb. am 07.09.1994 Niklas Blümel, geb. am 08.10.1996 Natalie Blümel, geb. am 18.08.1998 Marius Blümel, geb. am 13.01.2000
Nationalität:	deutsch
Staatsangehörigkeit:	Deutschland
Vater:	Klaus Dieter Blümel, geb. am 14.11.1942, Diplom-Ingenieur
Mutter:	Marianne Blümel, geb. am 27.04.1944, Krankenschwester
Bildungsweg:	
1974 - 1978	Grundschule-V. Oberschule in Hennigsdorf
1978 - 1984	POS "Comenius" in Oranienburg
1984 - 1986	Gymnasium-EOS "F.F.Runge" in Oranienburg
1986 - 1989	Wehrdienst
1989 - 1995	Humanmedizinisches Studium an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität zu Greifswald
1991	Physikum
1992	1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
1994	2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
1995	3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
1994 - 1995	Praktisches Jahr
1995 - 1997	Arzt im Praktikum am Städtischen Klinikum Dresden-Friedrichstadt
1997 - 2003	Assistenzarzt
2003	Facharztprüfung Innere Medizin
seit 08/2003	Weiterbildungsassistent Angiologie